

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE **719** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jane, Marguerite LE ROY DES BARRES

Née le 19 septembre 1908 à Pliboux (Deux-Sèvres)

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

Diplômée d'Etudes Supérieures d'Hygiène et de Bactériologie
de la Faculté de Médecine de Paris

LES RHUMATISMES

DE LA

CHIMIOTHÉRAPIE

Travail du Service de M. le Docteur TZANCK
(Hôpital Broca)

Président : M. TANON, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1935

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jane, Marguerite LE ROY DES BARRES

Née le 19 septembre 1908 à Pliboux (Deux-Sèvres)

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

Diplômée d'Etudes Supérieures d'Hygiène et de Bactériologie
de la Faculté de Médecine de Paris

LES RHUMATISMES

DE LA

CHIMIOTHÉRAPIE

Travail du Service de M. le Docteur TZANCK
(Hôpital Broca)

Président : M. TANON, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1935

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Leon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et Médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILARET.
Clinique médicale.	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale.	CUNÉO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	N..
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	LEMÂITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique-propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MOCQUOT.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (Henri) . .	Pathologie médicale.
BOULIN . . .	Pathologie médicale.
BULLIARD . . .	Histologie.
CATHALA . . .	Pathologie médicale.
CHEVALLIER . .	Pathologie médicale.
DOGNON. . .	Physique.
FEY	Urologie.
GALLIARD . . .	Parasitologie.
GASTINEL . . .	Bactériologie.
De GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
GAYET	Physiologie.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU . . .	Pathologie médicale.
HALPHEN . . .	Oto-rhino laryngologie.
HAZARD. . . .	Pharmacologie.
HUGUENIN . . .	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.
JUSTIN-BESANÇON. .	Hydrologie.
LABBÉ (Henri). .	Chimie biologique.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUÉJOUL . .	Obstétrique.
LAROCHE(Guy) . .	Pathologie médicale.

MM.

LEMAIRE . . .	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
Mlle J. LÉVY . . .	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSY. . .	Neurologie et Psychiatrie.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET . .	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PÉTIT-DUTAILLIS . .	Pathologie chirurgicale.
PIEDELIEVRE. . .	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RICHET	Physiologie.
SANNIÉ	Chimie biologique.
SÈNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT . .	Physiologie.

MM.

LEROUX	Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE. .	Parasitologie.
ZIMMERN	Physique.

IV — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	Clinique médicale.	BROCQ	Clinique chirurgicale.
ABRAMI	Clinique médicale.	CADENAT	Clinique chirurgicale.
AUBERTIN	Clinique médicale.	GATELLIER. . . .	Clinique chirurgicale.
BRULE.	Clinique médicale.	HEITZ-BOYER . .	Clinique chirurgicale.
CHABROL	Clinique médicale.	MOURE	Clinique chirurgicale.
CHIRAY	Clinique médicale.	QUENU	Clinique chirurgicale.
DONZELOT	Clinique médicale.	SCHWARTZ. . . .	Clinique chirurgicale.
DUVOIR	Clinique médicale.	VELTER	Clinique chirurgicale.
HARVIER.	Clinique médicale.	ECALLE	Clinique obstétricale.
LIAN	Clinique médicale.	GUENIOT.	Clinique obstétricale.
SÉZARY	Clinique médicale.	LE LORIER	Clinique obstétricale.
VALLERY - RA-		LÉVY-SOLAL . . .	Clinique obstétricale.
DOT (Pasteur).	Clinique médicale.	METZGER	Clinique obstétricale.
BASSET	Clinique chirurgicale.		

V. — CHARGÉS DE COURS

FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT, agrégé . .	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD.	Radiologie clinique
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON MARI

A NOTRE FAMILLE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A LA MÉMOIRE VÉNÉRÉE
DE CEUX DES NÔTRES QUI NE SONT PLUS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur L. TANON

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin des Hôpitaux

Professeur d'Hygiène Sociale à la Faculté de Médecine de Paris

Professeur à l'Institut de Médecine Coloniale de Paris

*Qui m'a fait le grand honneur de
présider cette thèse et m'a prodi-
gué, à l'Institut d'Hygiène, le mer-
veilleux enseignement qui couron-
na mes études médicales.*

*Qu'il trouve ici l'expression de ma
profonde admiration et de toute
ma gratitude.*

A MON MAITRE

Monsieur le Docteur TZANCK

Médecin des Hôpitaux

Qui, sans me connaître, m'a accueillie dans son service. Maître indulgent, il m'a guidée avec bienveillance après m'avoir confié le sujet de cette thèse, qui, je l'espère, constituera un nouveau chaînon à l'œuvre d'ensemble qu'il poursuit et apportera une preuve indirecte de l'extrême fécondité de sa doctrine biologique.

Qu'il veuille bien voir, en ce travail, un hommage de très grande reconnaissance et de profond attachement.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage

M. le Professeur LEJARS (*in memoriam*).

M. le Docteur CLAISSE.

Externat

M. le Professeur RUDAUX.

M. le Docteur HERSCHER.

M. le Professeur ACHARD.

M. le Docteur LESNÉ.

M. le Docteur RAVAUT (*in memoriam*).

M. le Docteur TZANCK.

A Monsieur le Docteur LAYANI

Médecin des Hôpitaux

*En témoignage de reconnaissance
pour tout ce qu'il m'a appris.*

A MM. les Docteurs MOLLARD, SIDI et HINAULT

*Dont les conseils si précieux m'ont
été particulièrement utiles.*

EXPOSÉ

Etant externe à l'hôpital Broca, dans le service du docteur Tzanck, il nous a été donné de collaborer au dépouillement des fiches de malades traités au dispensaire Fracastor en vue d'une étude statistique sur les diverses complications de la chimiothérapie.

A cette occasion, nous avons été frappée par le nombre considérable des réactions articulaires sur lesquelles Tzanck, Sidi et Klotz ont attiré l'attention. Comme, d'autre part, il nous a été donné de suivre dans le service — plus longuement — un certain nombre de ces malades, il nous a semblé utile de comparer les résultats statistiques, les observations du service et d'y joindre les faits de même ordre que nous avons retrouvés dans la littérature.

Le fil conducteur que nous avons suivi est la notion d'intolérance dans les diverses manifestations de la chimiothérapie. Ce travail se rattache donc à la série des publications de notre maître Tzanck et de son école sur ce sujet.

Il nous a été possible, dans cette étude, de constater la clarté qu'apporte cette notion dans la classe des

manifestations rhumatismales et le lien que, grâce à elle, nous croyons retrouver, entre des faits très disparates : comme les rhumatismes protéiniques, le rôle de l'anaphylaxie (Klinge) dans le rhumatisme articulaire aigu, les rhumatismes pseudo-infectieux, etc...

HISTORIQUE GÉNÉRAL

Évolution des idées sur la nature infectieuse des rhumatismes

I. — Conception classique

De tous temps, l'apparition des douleurs articulaires au cours des médications les plus diverses a été entrevue sans cependant donner lieu à un travail d'ensemble. Les idées régnantes expliquent cette carence. En effet, la nature infectieuse des manifestations articulaires était nettement établie ; on divisait celles-ci en deux classes : le *rhumatisme articulaire aigu* ou maladie de Bouillaud (maladie autonome à germe inconnu) et les *pseudorhumatismes infectieux*, ressemblant d'ailleurs sur bien des points au précédent. Ce dernier groupe était assez mal défini : on y rangeait les arthrites nettement infectieuses où le germe avait pu être identifié et certaines manifestations assez vaguement déterminées dans lesquelles le liquide articulaire ne contenait aucune preuve d'infection.

Mais, actuellement, des notions nouvelles sur la nature non infectieuse de certains phénomènes inflam-

matoires, autrement dit, sur l'impossibilité d'identification entre l'inflammation et l'infection, nous autorisent à exposer une conception différente du rhumatisme en général. Nous allons donc passer très rapidement en revue les idées nouvelles concernant la nature des diverses manifestations articulaires.

II. — Notion du rhumatisme protéinique

Les manifestations articulaires peuvent être déterminées : par l'ingestion d'albumines alimentaires, l'injection d'albumines étrangères ou la résorption d'albumines propres du malade. L'ensemble de ces manifestations a été décrit sous le nom d' « *Arthropathies protéiniques* » par Bezançon et M. P. Weil [1] en 1927. Bezançon et Jacquelin [2], Paviot, Lagèze et Naussac [3], notre maître Tzanck et ses élèves [4] montrent bien l'existence de formes alimentaires survenant après ingestion d'œufs, de fromage, de lait et ses dérivés, formes pouvant revêtir une allure aiguë, subaiguë ou chronique et pouvant même simuler un purpura rhumatoïde (cas de Alexander et Eyermann rapporté par Richet et Dublineau) [5]. La notion d'anaphylaxie alimentaire intervient peut-être aussi dans la genèse de certains rhumatismes chroniques. Violle [6] a rapporté des observations d'hydarthrose et d'arthrite déformante ; Niel [7], dans sa thèse, dit avoir observé des malades atteints d'arthrite ankylosante. Tous ces cas étaient dus à une anaphylaxie alimentaire.

Des arthropathies assez analogues ont été décrites à la suite d'injections d'albumines exogènes. Nous n'insiste-

rons pas sur les arthropathies de la maladie du sérum qui ont été décrites en 1891 par Richet et Héricourt, puis par Roux et Martin en 1894 au congrès de Budapest. Plus récemment, Legendre et Moizard, Bezançon et M. P. Weil [8], puis Sevestre en ont fait des descriptions précises : manifestations articulaires fugaces, mobiles, bénignes, spontanément résolutives, pouvant évoluer par poussées dans 28 % des cas pour Weissenbach et Dreyfus, mais pouvant aussi revêtir une forme hydarthrosique ou pseudo-goutteuse chez une malade de M. P. Weil [9].

Des manifestations semblables peuvent survenir à la suite d'une transfusion sanguine (Tzanck, Sidi et Klotz) [10] ou même d'une injection de vaccin (Lavergne et Bize). Rathery et Doubrow [11] citent un cas où le vaccin de Friedmann aurait été la cause d'une polyarthrite chronique avec poussées fluxionnaires de type hyperergique. La tuberculine pourrait dans certains cas provoquer des manifestations articulaires comme dans l'observation de Bezançon, M. P. Weil, Delarue et Oumansky [12] ainsi que dans celle de Bezançon et Jacquelin [13].

Enfin, ont été signalées des manifestations de même type clinique survenant à la suite de résorption d'albumines endogènes plus ou moins altérées. Elles ont été décrites au cours de résorption sanguine dans des circonstances très diverses : autohémothérapie (Gaté et Dupasquier) [14], épanchements péritonéaux des grossesses ectopiques (Michon) [15], hématomes traumatiques (Gravier) [16], hémoglobinurie paroxystique

(Tixier et J. Troisier) [18], effort musculaire (Sézary, Horowitz, Rivoire) [17]. Pour P. E. Weil, l'arthrite hémophilique devrait être opposée au rhumatisme hémophilique qui est, dit-il, « un rhumatisme hématique comparable au rhumatisme sérique chez des malades qui ne supportent pas la résorption — pour eux toxique — de leur propre sang » [20].

La résorption de liquide de l'organisme peut donner aussi des troubles bénins ou des accidents plus graves tels que les arthropathies. Bezançon et de Jong [21] les signalaient en 1909, après résorption de liquide pleural ou à la suite de thoracentèse. Gouget et Moreau [22] notent les mêmes phénomènes au cours de résorption d'œdèmes en 1912. Citons encore l'observation de Pic et Durand [19]. La publication de Bezançon, M. P. Weil et De Gennes [23-24] vient ensuite en 1921 et se trouve particulièrement démonstrative.

Signalons enfin le rôle du froid mis en évidence par M. P. Weil [26] et Vaubel [27], le rôle des traumatismes étudié par Moulonguet et Mihailesco [28], par M. P. Weil [29] — dans le déterminisme de nombreuses arthropathies.

III. — Notion du rhumatisme chimiothérapique

On parle peu dans la littérature médicale de ces complications articulaires de la chimiothérapie.

Cependant, lorsqu'on lit attentivement les observations des auteurs, on s'aperçoit que les douleurs articulaires au cours de la chimiothérapie sont très fréquemment mentionnées :

1° AU COURS DU TRAITEMENT ARSENICAL. — On a publié des cas d'accidents articulaires au cours des divers traitements antisyphilitiques, en particulier par l'arsenic : novar, sulfar.

Signalons, en France, la publication de Gougerot [30] en 1922, et celle de Gougerot, Barthélemy et Thiroloix [31] en 1929 les travaux de Tzanck et son école [4] [32].

En Allemagne Hartlung [33], Kunitzky [35], Lesser [36], Fuchs [37], Kerl [38], Szandicz [39], Wolf [40], Wisocki [42], Schmans [43] et surtout Wiedman [44] et Rodin [45] ont publié des observations de malades syphilitiques chez lesquels l'arsenothérapie avait provoqué des arthralgies. Ils admettent la possibilité de phénomènes articulaires avec d'autres produits que l'arsenic.

2° AU COURS DU TRAITEMENT BISMUTHIQUE. — L'apparition de manifestations articulaires au cours du traitement bismuthique a été étudiée par Hudelo et Rabut [34], Tzanck et ses élèves en France [4] [32], Destefano et Aguirre [46] à l'étranger.

3° AU COURS DU TRAITEMENT MERCURIEL. — Les accidents articulaires survenant au cours du traitement mercuriel ont été signalés par Kunitzky [35-41], Bardeleben et Volkmann en Allemagne.

Depuis, à l'occasion de quelques observations nouvelles d'intolérance articulaire, notre maître Tzanck avec Sidi et Klotz montrent que ces réactions ne sont qu'un cas particulier des manifestations individuelles qu'ils se sont attachés depuis plus de 10 ans à réunir sous le nom *d'intolérance* [47] pour les distinguer des processus

toxiques ; par là, ils indiquent la place des arthrites réactionnelles dans le cadre de la pathologie générale, éclairent leur analogie avec les autres intolérances organiques et font entrevoir un certain nombre de directives thérapeutiques. On peut dire que c'est à la suite de ces publications que la question du rhumatisme *chimiothérapique* — symétrique en quelque sorte du rhumatisme *protéinique* — se trouve placée sur son véritable terrain.

4° AU COURS DU TRAITEMENT PAR LE GARDÉNAL. — Le gardénal a été signalé depuis quelques années comme pouvant provoquer des réactions articulaires sans que les auteurs aient approfondi le problème étiologique posé par ces accidents.

Les premiers, Maillard et Renard en 1925 [48], Leroy [49], en 1926, Maillard et Thomazi en 1931 [50], publient des observations. Pagniez en 1929 [51], Maillard et Bompard en 1931 [52], Rimbaud en 1933 [53], Maillard, Levy et Mlle Fiehrer [54], Flandin, Joly et J. Bernard en 1934 [55] les mentionnent. Bériel et Barbier en 1934 [56] constatent la banalité des faits et rapportent des cas d'observation récente. Tzanck, Sidi et Klotz les rappellent en 1934 [4]. Enfin tout récemment Castin et Gardien [57] publient une étude plus approfondie de ces accidents.

5° AU COURS DE LA CHRYSOTHÉRAPIE. — Quelques auteurs ont signalé les manifestations articulaires survenant au cours de la chrysothérapie.

Dès 1929, Mollard dans sa thèse [58], en 1931 Forestier [59] les signalent. Amenille et Hinault en 1932 [60]

les mentionnent au cours de la tuberculose pulmonaire. Dumarest, Mollard, Lebœuf et Pavie en avril de la même année les étudient [61]. En 1933, Milian [62] signale un cas de douleurs articulaires survenues après le traitement d'un lichen plan par les sels d'or. Tzanck, Sidi et Klotz [4] les mentionnent en 1934. Hinault et Mollard [63] la même année en font une étude plus approfondie.

A l'étranger, José Dutrey de Cordoba publie en 1932 [64], l'observation de deux malades atteints d'arthrite sanocrysinique des genoux.

6° AU COURS DE MÉDICATIONS DIVERSES. — Enfin, on a signalé des accidents : après anesthésie à la cocaïne (Tzanck, Sidi et Klotz) [4 et 32], après insulinothérapie (Jonhson) [66], après absorption d'atophan (Tzanck : dans une observation qui doit être incessamment publiée), de bromure, d'antipyrine, de chloral (De Gennes) de quinine (Manoussakis) [67] sans oublier l'observation publiée par Tzanck en novembre 1933 à la Société médicale des hôpitaux concernant un malade qui a manifesté sa sensibilité articulaire aux agents les plus divers [68].

IV. — Notion du rhumatisme pseudo-infectieux

Ayant passé en revue brièvement les travaux concernant les douleurs articulaires au cours de la chimiothérapie, continuons à examiner l'ensemble du problème général des manifestations articulaires.

La notion des rhumatismes protéiniques bien définie par Bezançon et M. P. Weil [69], la notion des rhu-

matismes de la chimiothérapie établie par notre maître Tzanck, devaient nécessairement conduire à une interprétation différente des pseudo-rhumatismes infectieux : Bezançon dès 1924 se demande à leur sujet « jusqu'à quel point la manifestation articulaire ne relève pas d'une influence protéinique ». [69] Ceci revient — avec Tzanck — à considérer ces manifestations comme successives à l'action de réactogènes microbiens, et amène cet auteur à voir en eux, non pas des *pseudo-rhumatismes infectieux*, mais des *rhumatismes pseudo-infectieux*. Parallèlement, la nature infectieuse du rhumatisme articulaire franc devait à son tour être mise en doute.

V. — Nature du rhumatisme articulaire aigu

Quelques auteurs, avec notre maître Tzanck, ont été amenés à considérer comme un point étiologique important du rhumatisme articulaire aigu, l'état de réactivité de l'organisme lui-même. Les précurseurs de cette idée sont Chvosteck en 1895, Menzer en 1902, Friedberger en 1913, enfin Weintraud. Ces auteurs se demandent si la maladie de Bouillaud n'est pas une réaction allergique.

Bezançon [70] interprète les arthropathies de la maladie de Bouillaud comme des manifestations hyperergiques vis-à-vis d'un virus spécifique. D'autres comme Faber (1915) Swift (1928-1931) [71], Znisser et Yu (1928), croient à des réactions allergiques vis-à-vis du streptocoque.

Klinge et son école [72-73] montrent en 1930 que les

lésions anatomiques du rhumatisme articulaire aigu sont identiques à celles obtenues par sensibilisation expérimentale aux albumines étrangères.

Citons encore les travaux expérimentaux de Chini [74] sur les arthrites d'origine allergique.

Pichon, Duvoir et Mlle de Cursay [75] pensent que le rhumatisme articulaire aigu est dû à des réactions de sursensibilité, qu'il doit être rattaché à la vieille diathèse arthritique et ils écrivent : « La maladie de Bouillaud, entité morbide cliniquement spécifique, dont « les nécessités essentielles de la médecine exigent que « l'individualité soit conservée dans les classifications « nosologiques, est un état particulier de sensibilité de « l'organisme à l'égard de certains facteurs, dont l'effici- « cie nce actuelle déclenche un mode particulier d'in- « flammation, dit « hyperergique », ayant pour aspect « le plus caractéristique son stade floride, représenté « par la lésion dite « Nodule d'Aschoff ». Enfin, en même temps que ces auteurs, Tzanck et Klotz, publient un article où ils combattent la théorie infectieuse du rhumatisme articulaire aigu, et ils font de cette manifestation « une modalité réactionnelle spéciale du système « mésenchymateux articulaire — tantôt la réaction articulaire est déclenchée par un facteur exogène net, et « l'on peut alors parler de rhumatisme sérique, protéinique, médicamenteux ou infectieux — tantôt, elle « survient inopinément sans cause apparente réalisant « alors la maladie de Bouillaud » [76].

Ainsi, ils classent tous ces phénomènes articulaires dans le cadre général des manifestations réactionnelles

individuelles qui s'apparentent aux autres manifestations humorales ou tissulaires. Ajoutons qu'un même individu pourra manifester son intolérance à de nombreux facteurs déterminants. Ces facteurs multiples auxquels Tzanck a donné le nom de « *réactogènes* » peuvent être très variables dans leur constitution : ils sont physiques, médicamenteux, protéiniques (alimentaires ou non) ou infectieux. Ils peuvent être très variables aussi dans leurs doses pour chaque individu.

Nous avons dit plus haut que ce processus articulaire n'était qu'un des aspects des modalités réactionnelles pouvant se traduire par diverses manifestations étudiées déjà par Tzanck et ses élèves. Elles réalisent les états suivants :

α) *A la peau* : urticaire, maladie de Duhring, strophulus, érythrodermie, lichénisation, eczéma banal, eczématoses [77-78].

β) *Au foie* : des ictères [80].

γ) *Au niveau des capillaires* : Etats hémorragipares où l'on retrouve dans les humeurs et les tissus les tests de la série hémoclasique ou de la sursensibilité, en un mot « l'instabilité colloïdoclasique » de Widal, avec absence de signes sanguins [81].

δ) *Au rein* : les types cliniques les plus divers se traduisant par : anurie, azotémie, hématuries ou simplement douleurs rénales [82-83].

On peut ajouter aussi certains états diathésiques de même signification tels que : migraines, rhume des foins, asthme, les états complexes réalisés par les colites,

Ces manifestations peuvent accompagner les réactions articulaires, les suivre ou les précéder.

VI. — De l'appellation convenable des faits

Quel est le terme qui s'applique le plus légitimement à ces faits décrits par de nombreux auteurs sous des noms divers ? Les appellations synonymes sont en effet très nombreuses : idiosyncrasie, anaphylaxie, choc, hypersensibilité, allergie, intolérance, etc... En réalité tous ces termes évoquent des faits comparables. Il s'agit pour nous de rechercher celui qui nous semble le plus général, pour correspondre à la classe tout entière. En effet :

1° *L'idiosyncrasie* désigne surtout les intolérances innées ;

2° *La sensibilisation*, les intolérances acquises ;

3° *L'anaphylaxie*, l'intolérance quasi-expérimentale ;

4° *Le choc*, l'intolérance humorale ;

5° *Les hypersensibilités* spécifiques, les intolérances tissulaires.

Le mot d'« *Intolérance individuelle* » exprime la notion fondamentale : un sujet ne supporte pas une ou des substances tolérées par tous ; cette intolérance pouvant elle-même être, selon les cas, innée ou acquise, humorale ou tissulaire, expérimentale ou clinique, en un mot englober toutes les particularités qu'évoquent les autres termes.

Au surplus certains de ces termes peuvent prêter à confusion. Celui de *sursensibilité* évoque l'idée d'une

augmentation d'une sensibilité normale alors que la manifestation elle-même est — pour cette substance — anormale. L'apparition d'un rhumatisme à la quinine n'est pas une sursensibilité à la quinine, puisque cette substance ne donne jamais lieu à cette complication chez des sujets non prédisposés, quelle que soit la dose du médicament.

Le terme « *choc* » désigne surtout les manifestations humorales communes dans l'anaphylaxie, mais qui font constamment défaut dans les intolérances articulaires, ce qui explique, comme nous le verrons, que les épreuves de l'anaphylaxie passive, de Prausnitz-Kutznér, que les cuti-réactions enfin soient négatives dans ces intolérances. Nous récusons également le terme d'« *allergie* » non seulement en raison des sens nombreux [84] qui lui sont assignés suivant les auteurs, mais surtout parce qu'il désigne des manifestations qui sont les mêmes sur tous les sujets d'une même race : « Allergie vaccinale », « allergie syphilitique », « allergie tuberculeuse »... alors que les accidents que nous étudions ici sont essentiellement individuels.

VII. — Conception d'ensemble des arthrites articulaires

Quels sont les arguments en faveur de cette hypothèse qui consiste à grouper dans le même cadre d'intolérance toutes les manifestations articulaires ? Disons-le brièvement :

1° Les poussées articulaires présentent des manifestations cliniques identiques : début brutal, mobilité, allure fluxionnaire, crise aiguë polyarticulaire, absence de

suppuration avec des agents extrêmement variables non infectieux. Peut-être aussi existe-t-il des formes de passage avec les rhumatismes chroniques (rhumatisme gardénalique) ;

2° Les lésions anatomiques sont analogues quel que soit l'agent provocateur. Elles réalisent le type de l'inflammation hyperergique mise en évidence dans les travaux de Roessle et Roulet et reproduite expérimentalement par Klinge dans la maladie du sérum. Ces lésions sont inflammatoires, fluxionnaires, hyperémiques, spontanément résolutives. Elles sont analogues aux nodules d'Aschoff de la maladie de Bouillaud. Elles peuvent aussi aboutir à la fibrose réalisant le rhumatisme chronique (rhumatisme gardénalique, rhumatisme protéinique ankylosant étudié par Violle) [6].

3° Enfin l'examen du liquide articulaire n'a jamais permis de déceler la présence de germes infectieux bien qu'il soit nettement inflammatoire. L'inflammation et l'infection ne sauraient se confondre, l'inflammation n'étant, écrit Tzanck, que « l'ensemble des phénomènes « réactionnels locaux en présence d'un facteur nocif, qu'il « soit microbien ou non ».

Mais un fait en apparence primordial sépare deux ordres de rhumatismes : les circonstances d'apparition de ces manifestations diffèrent. Alors que dans le rhumatisme articulaire aigu, les poussées articulaires surviennent sans cause apparente, dans les arthrites protéiniques ou chimiothérapiques un rapport très net de cause à effet s'établit si nettement que la reproduction expérimentale de l'arthropathie a pu être réalisée après

mise en jeu du « réactogène », tous phénomènes articulaires disparaissant si on supprime celui-ci.

Le problème est ici d'ordre général ; cette distinction est celle qui séparait autrefois les épilepsies symptomatiques de l'épilepsie essentielle, les dermites artificielles de l'eczéma vulgaire, etc., etc... En réalité, la ligne de démarcation apparaît de moins en moins nette à mesure que l'on approfondit les faits.

En effet, puisque le terrain a un rôle essentiel (la cause ayant un rôle accessoire) on doit considérer l'analogie existant entre les rhumatismes survenant avec un réactogène connu et ceux apparaissant avec des réactogènes différents ou sans réactogène apparent. De ces données biologiques se déduit l'intérêt capital de la notion de « *rhumatisme symptomatique* ». De cette notion découle la mise en valeur tout d'abord de l'étude expérimentale des arthrites, du rôle du terrain, de l'identité des réactions articulaires malgré des réactogènes essentiellement différents.

VIII. — Etude expérimentale

L'étude expérimentale des arthrites a été fournie surtout par Klinge et Chini dans le domaine de la protéinothérapie.

Klinge a sensibilisé des lapins au sérum de cheval ; il détermine, lors de l'injection seconde dans l'articulation, des lésions articulaires, nécrotiques si l'évolution est rapide et de type *aschowien* si l'évolution est lente, mais il détermine aussi une autre arthrite dans l'articulation symétrique sans qu'il y ait eu pour celle-là d'inoculation

de sérum. Chini après avoir fait une injection préparante intra-articulaire de quelques centimètres cubes de sérum de cheval, voit l'injection déchaînant provoquer des réactions allergiques non seulement dans l'articulation, mais aussi dans tout le tissu mésenchymateux péri-articulaire.

Mais ne réalise-t-on pas aussi une arthrite expérimentale lorsque, chez un malade sensibilisé à un produit de la chimiothérapie, on constate une poussée articulaire, après mise en jeu de ce même produit et disparition de tous phénomènes après sa suppression ?

IX. — Importance du terrain

L'importance du terrain nous paraît évidente bien qu'on n'ait jamais pu cependant le révéler par les épreuves de laboratoire : le dosage des protéines du sang, le rapport sérine-globuline, l'analyse fonctionnelle des viscères n'ont jamais rien donné. Les tests expérimentaux, qu'il s'agisse de cuti-réactions, d'intra-dermo-réactions, d'épreuves de Prausnitz-Kustner ou de l'anaphylaxie passive sont des réactions négatives, précisément parce qu'il s'agit en pareille matière — comme nous l'avons dit plus haut — d'intolérance tissulaire et non de manifestations humorales au cours desquelles seules, ces tests sont positifs. On a recherché le choc hypotensif : le plus souvent il manque.

Nous n'irons pas jusqu'à approuver la régularité et la constance de la règle émise par Bouchard : « Tel qui
« a eu des saignements de nez dans l'enfance aura la
« migraine dans l'adolescence, le rhumatisme à l'âge

« adulte, la goutte à l'âge mûr ». Nous devons constater, dans les observations nombreuses que nous rapportons, la fréquence de l'association des manifestations articulaires avec d'autres modalités réactionnelles chez un même individu. Citons parmi les plus fréquentes : les migraines, l'urticaire, le prurit, l'eczéma, les ictères, etc., etc... En somme, il s'agirait de réintégrer toutes ces manifestations dans leur cadre général qui rappelle la vieille diathèse arthritique. C'est la conception qui se dégage des études d'ensemble de Tzanck qui réunit toutes ces manifestations dans le même cadre d'« *intolérance individuelle* ».

On peut déduire de cette conception d'« *intolérance* » la notion d'identité des réactions malgré des réactogènes différents. Les réactions dépendent surtout de l'individu. Tel qui fait des arthralgies après injections de novar, s'il ne se désensibilise pas, aura à nouveau des arthralgies après de nouvelles injections du même produit, mais il peut en présenter aussi au cours de traitement par sels de bismuth ou sels de mercure. Autrement dit, l'unité du type clinique est dans l'état même du sujet, dans sa modalité réactionnelle. Tzanck écrit : « La distinction entre l'intoxication et l'intolérance ne se borne pas à l'opposition d'un phénomène clinique et d'un processus d'ordre physique (floculation, colloïdoclasie), elle comporte toute la différence qui existe entre un mécanisme strictement matériel et un phénomène d'ordre essentiellement biologique. Elle répond à l'antique opposition entre les propriétés de la matière vivante et celle des corps bruts. L'intolé-

« rance en intéressant l'individu tout entier, est en
« relation avec son hérédité, ses acquisitions, ses adap-
« tations ; elle est l'expression d'une pathologie active
« du tissu vivant capable de réagir selon son individua-
« lité propre de façon identique pour des sommations
« externes différentes, mais aussi de façon différente et
« parfois inattendue pour une même sommation ».

Nous pouvons maintenant mieux comprendre l'iden-
tité des manifestations réactionnelles — comme nous
l'avons exposé déjà —, des rhumatismes « *spécifiques* »
apparaissant après un seul réactogène, des rhuma-
tismes « *aspécifiques* » survenant après plusieurs réac-
togènes, et d'un troisième groupe se manifestant comme
maladie essentielle et dans lequel nous rangeons la *ma-
ladie de Bouillaud*.

Dans l'étude que nous allons aborder maintenant,
nous nous cantonnerons exclusivement dans l'exposi-
tion objective des faits. Nous n'aborderons d'ailleurs
qu'une partie du problème, renvoyant aux travaux de
Besançon et son école, pour le rhumatisme protéinique.
Nous n'étudierons pas davantage le problème du rhu-
matisme articulaire aigu, qui a surtout préoccupé les
auteurs étrangers, la position du problème ayant été
magistralement définie dans l'article récent de Duvoir,
E. Pichon et Mlle Cursay. Ici, nous aurons exclusive-
ment en vue le problème des rhumatismes symptomati-
ques et plus particulièrement celui des rhumatismes de
la chimiothérapie.

ÉTUDE CLINIQUE

Les manifestations articulaires dans les traitements de la syphilis

Nous allons passer en revue, un peu plus longuement que nous l'avons fait, les travaux effectués sur les réactions articulaires après injections de sels d'arsenic, de bismuth ou de mercure.

Historique

Dès 1922, Gougerot décrit une forme qu'il appelle : « Forme articulaire pseudo-rhumatismale », et il rapporte deux observations [30].

En février 1929, le même auteur publie avec Barthélemy et Thiroloix, l'observation d'un malade syphilitique traité par l'arsenic qui occasionne une crise de rhumatisme articulaire aigu [31].

En 1933, Tzanck, Sidi dans un premier article publient quatre observations de complications articulaires survenant au cours de traitements divers : sulfar, bivalent, anesthésie à la cocaïne, ainsi que l'observation d'un malade poly-intolérant [32].

En 1934, les mêmes auteurs avec Klotz, font une étude des manifestations articulaires qu'ils rattachent aux arthropathies protéiniques pour les grouper dans le même cadre clinique et pathogénique. Ils rapportent des observations nouvelles d'accidents survenus après injections de novar, sulfar, bivatol et rappellent les cas d'arthrites au cours de la chrysothérapie et du traitement par le gardénal [4].

A l'étranger, citons les travaux de Harttung [33], Fuchs [37], Lesser [36], Kerl [38], Szandicz [39], Wolf [40].

Wiedman [44] en août 1931, publie deux cas d'arthralgies précédées de réactions cutanées : érythème ou urticaire, survenant après des injections de néosalvarsan.

Rodin [45], l'année suivante, fait une étude des arthralgies apparaissant avec le même traitement.

En 1933, Fasal rapporte l'observation d'un malade souffrant de douleurs articulaires accompagnées d'érythème après injections de novar.

De même, les accidents articulaires au cours du traitement bismuthique, ont été signalés par Hudelo et Rabut en 1930 [34], qui citent des cas d'arthralgies avec myalgies.

Destefano et Aguirre [46] publient, le 17 février 1927, un article sur les douleurs musculaires et articulaires causées par les sels de bismuth chez des syphilitiques.

Enfin, les manifestations après traitement par les sels mercuriels ont été signalées.

Kunitzky en 1918 [35] rapporte avoir observé des ma-

nifestations articulaires à la suite de frictions mercurielles.

Bardeleben et Volkman ont décrit des arthropathies siégeant aux pieds.

Etude statistique

Les accidents articulaires de la chimiothérapie les plus typiques sont ceux consécutifs au traitement par les arsenicaux, mais ils apparaissent aussi après des injections de bismuth, de mercure, de lipiodol (les sels de mercure étant intermédiaires, au point de vue fréquence, entre le novar et le bismuth). Nous avons pu établir une statistique des cas d'intolérance apparus au cours des traitements antisyphilitiques les plus divers au dispensaire Fracastor, dans notre service. Nous faisons cependant des réserves pour toutes les erreurs qui pourraient se glisser dans cette statistique, nos observations étant très souvent incomplètes. Nous nous basons sur les cas de manifestations survenues depuis 20 ans, bien que nous soyons persuadés que les cas d'arthralgie n'aient pas été tous rapportés. En effet, on n'attachait aucune importance à ces faits et on croyait à de simples coïncidences quelle que soit leur gravité. De plus, les malades venus consulter pour syphilis n'ont pas tous suivi un traitement régulier et nombreux sont ceux qui ne sont pas revenus après la première consultation ou après les premières injections. Nous n'avons donc pu constater chez eux les effets du traitement. La statistique que nous avons pu établir est celle-ci : sur 12.970 consultants venus au dispensaire Fracastor de

1914 à 1934 nous avons relevé 1729 accidents divers dont 215 se manifestant par des réactions articulaires. Ces réactions articulaires ont pu être groupées ainsi :

Réactions dues :

à l'Arsenic : 141 cas	au Mercure : 32 cas	au Bismuth : 21 cas
Novar..... 106	Cyanure 21	Quinby 15
Luargol..... 8	Huile grise.... 9	Muthanol..... 3
Galyl 5	Benzoate..... 2	Bivatol 2
Hectine..... 4		Curalues.... 1
Salvarsan..... 3		
Sulfar..... 2		

Nous avons observé 20 cas de réactions articulaires survenant avec l'énésol. Leur étiologie ne peut être attribuée à coup sûr au mercure ou à l'arsenic.

Nous avons relevé également 1 cas de réaction causée par le lipiodol.

Tous les arsenicaux, tous les sels mercuriels, tous les sels bismuthiques peuvent être mis en cause. Il est évident qu'il ne faut pas demander à une statistique plus qu'elle ne peut donner. Dans notre cas, l'écrasante majorité des accidents causés par le novar est sans doute due à ce fait que les traitements par ce produit sont bien plus nombreux que ceux par le galyl, l'hectine ou le salvarsan.

I. — Manifestations articulaires au cours du traitement par les sels arsenicaux

Comme nous venons de le voir, les arsenicaux sont le plus souvent la cause des manifestations articulaires au cours des traitements de la syphilis. Ils s'observent avec une très grande fréquence comme nous avons pu le constater dans 128 observations. Les accidents causés

par le novarsénobenzène semblent plus souvent en cause que ceux causés par les autres arsenicaux.

Nous allons examiner les différents aspects revêtus par les réactions articulaires au cours du traitement arsenical.

Mais, auparavant, étudions leurs caractères d'apparition.

1^o CARACTÈRES D'APPARITION: — Tout d'abord nous avons pu constater que la notion de dose n'intervenait pas. Nous avons observé plus souvent des accidents avec des doses faibles qu'avec des doses fortes : 0 gr. 15 de novar, 0 gr. 06 de sulfar.

Les femmes paraissent plus fréquemment atteintes que les hommes. Sur 14 observations typiques que nous rapportons, 4 hommes seulement ont souffert de réactions articulaires. Ces accidents apparaissent à tous âges, cependant on les voit surtout chez les jeunes, vraisemblablement parce que les malades de 20 à 40 ans sont les plus nombreux dans notre dispensaire.

Insistons sur ce fait qu'ils surviennent chez des malades dont les antécédents ne sont en général chargés d'aucun rhumatisme antérieur. Il faut cependant signaler dans le passé de certains, des accidents tels que : l'asthme, des migraines, de l'urticaire qui tendraient à prouver la nature réactionnelle de leur terrain.

Le polymorphisme est très net, si l'on considère la date d'apparition de ces accidents. On peut diviser les complications en 3 groupes :

α) Les unes apparaissent dès la première injection. Dans la plupart des cas, elles récidivent, souvent en de-

venant plus intenses si on pratique une seconde ou une troisième injection;

β) Les autres — ce sont les plus fréquentes — surviennent au cours du traitement après la 2^e ou 3^e injection, ou même davantage. Parfois après une phase de suspension plus ou moins longue, on peut reprendre le traitement sans qu'elles éclatent à nouveau. Pour Wiedman qui les apparente aux érythèmes du 9^e jour, elles surviennent toujours au cours du traitement (II);

γ) D'autres enfin sont tardives. Elles ne surviennent que vers la fin d'une série quand le malade a totalisé un certain nombre d'injections (un peu variable suivant la tolérance du sujet). Elles peuvent même ne se manifester qu'après le traitement.

Leur apparition est brusque : soit aussitôt après l'injection (XIV), soit le plus souvent plusieurs heures après (VI).

2^o CARACTÈRES CLINIQUES. — *L'intensité* des douleurs est variable. Elles sont subaiguës dans la plupart des cas (I-IV-V), mais elles peuvent être entrecoupées de paroxysmes aigus (VI) survenant surtout la nuit (VII, X) et le matin au lever, jusqu'à devenir intolérables et à entraîner une impotence absolue (VI). Elles irradient avec sensation de picotements, de fourmillements, et s'accompagnent parfois de myalgies dans les muscles qui intéressent l'articulation.

Variable aussi est leur *durée* : elle dépend de la conduite du traitement. Le plus souvent, elles durent 2 à 3 jours (I) mais elles peuvent aussi ne persister que quelques heures après l'injection (III) ou se prolonger

pendant plusieurs semaines (I). En règle générale, elles augmentent d'intensité et s'étendent aux articulations saines si on continue le traitement (IX).

Elles siègent dans les articulations les plus diverses et on peut, selon le nombre de jointures intéressées, distinguer les formes dites monoarticulaires, polyarticulaires et généralisées. Dans nos statistiques, sur 128 cas, les formes polyarticulaires viennent en tête. On peut en compter 101 observations ; viennent ensuite les formes généralisées : 17 observations, puis les formes monoarticulaires : 10 observations.

Les articulations les plus atteintes semblent être les grosses articulations : genoux, épaules, puis poignets, coudes, articulation coxo-fémorale. On a noté également des atteintes des chevilles. Les petites articulations sont, elles aussi, très souvent touchées et nous notons également des arthropathies siégeant aux doigts (VI), aux pieds (XIII-XIV), dans la région lombaire (III). Un de nos malades a souffert d'une atteinte de l'articulation temporo-maxillaire.

L'aspect clinique revêt lui aussi les formes les plus diverses. Le type arthralgique simple, où l'on ne constate aucun signe objectif, en constitue la première étape : c'est le plus fréquent. Les formes avec œdème, rougeur, gonflement sont loin d'être aussi fréquentes : on en a relevé 21 observations. Dans ces formes, à l'examen : l'articulation est parfois tuméfiée, de couleur rouge cyanotique, douloureuse au toucher, entraînant une impotence fonctionnelle complète sans que l'on puisse constater d'atrophie musculaire (XIII-XIV). On se trouve en

présence d'un tableau de *rhumatisme articulaire aigu*. Parfois aussi les signes sont plus discrets et c'est un gonflement articulaire avec fièvre et la variabilité des signes de localisation qui nous font penser à la maladie de Bouillaud (VI-IX-XI). Tous les stades intermédiaires peuvent être observés, et nous nous trouverons souvent en présence d'un simple œdème sans rougeur (XI-XII).

Des *arthrites* ont été observées dans les formes mono-articulaires. On constate alors dans les formes aiguës, une articulation rouge, chaude, tuméfiée avec œdème (XIV).

L'hydarthrose peut aussi se rencontrer. Nous ne l'avons observée que deux fois. Le liquide, bien que la réaction ne soit pas infectieuse, a une formule inflammatoire. Ce fait est à rapprocher de l'observation antérieure de May.

Il convient de signaler une forme un peu particulière observée par Gougerot : il s'agit d'une malade présentant à la suite d'une crise nitritoïde, une polyarthrite d'apparence aiguë avec léger œdème, rougeur et gonflement. La présence simultanée de la crise nitritoïde et des accidents articulaires laisse à penser que la polyarthrite était d'origine *vaso-motrice* comme la crise nitritoïde elle-même.

La crise d'intolérance peut apparaître à titre d'intolérance isolée, mais le plus souvent s'accompagne d'autres manifestations qui en soulignent la valeur. Ces *formes associées* qui constituent, en somme, la parenté morbide de l'intolérance articulaire en montrent la véri-

table portée. Ce sont les manifestations suivantes : un ictère (V *bis*) dans 40 observations, des myalgies (IV-V) : 23 obs. ; de l'érythème (III) : 13 obs. ; des œdèmes (XI) : 8 obs. ; une crise nitritoïde (V) : 7 obs. ; du prurit : 6 obs. ; de l'urticaire (XI) : 5 obs. ; de la fièvre : 4 obs., qui accompagnent, précèdent, ou suivent la réaction articulaire, tantôt au cours du même traitement, tantôt à la suite d'une autre médication instituée précisément pour obvier aux inconvénients de la première. Cette intolérance à masques multiples situe bien le problème de la réaction articulaire. Fait intéressant et qui paraît digne d'être mentionné, elle annonce parfois une *poly-intolérance* ; nous voulons dire par là, que le malade qui a fait une intolérance à l'arsenic, par exemple, présentera ultérieurement de l'intolérance au mercure ou au bismuth. Il est évident que ces derniers cas sont loin d'être la règle, mais la parution au cours du traitement de réactions d'intolérance associées aux réactions articulaires provoquées par l'une ou l'autre des médications, montre bien le lien qui unit la réaction articulaire aux autres manifestations d'intolérance.

Signalons encore l'association possible de *troubles nerveux*. Dans une observation rapportée par Tzanck, Sidi et Klotz, l'apparition au cours d'un traitement par le sulfar de douleurs rhumatismales associées à des crises convulsives et semi-coma, ont fait porter le diagnostic de « *polyarthrite aiguë avec syndrome encéphalitique* simulant une véritable encéphalite rhumatismale » (XVI).

Nous n'avons pas observé depuis que nous avons

porté notre attention sur les accidents articulaires de *troubles cardiaques* qui doivent leur origine d'une façon certaine à la crise réactionnelle elle-même. Mais, il nous semble qu'une atteinte cardiaque est loin d'être impossible au cours des rhumatismes de la chimiothérapie. L'observation de Gougerot, Barthélemy et Thiroloix (X) n'est, sans doute, que la constatation d'un rhumatisme cardiaque déclenché par le novar, chez une malade dont le terrain a permis l'atteinte antérieure d'autres réactogènes. D'ailleurs des manifestations cardiaques ont été signalées au cours de rhumatismes protéiniques par Pichon [85], J. Huber [86], Weissenbach, Grenet et Isaac-Georges.

3° EVOLUTION. — L'évolution de ces arthropathies va de pair avec la conduite du traitement. Elles augmentent d'intensité à chaque piqûre, jusqu'à devenir intolérables, si on continue l'emploi des arsenicaux (VI). La continuation des injections réalise dans ce dernier cas des arthrites expérimentales, alors que la suppression de ces mêmes injections ou la diminution de la dose amènent une sédation immédiate des réactions (II, IX) établissant ainsi un lien très net de cause à effet. Ajoutons que les analgésiques habituels provoquent quelquefois une sédation légère, mais le plus souvent ils n'ont aucune action.

Voici quelques observations destinées à mettre en valeur et à éclairer l'étude que nous venons de faire :

Obs. I. — *Forme arthralgique polyarticulaire.*

P... Marie, 29 ans. Hospitalisée le 9 août 1916 pour céphalées. Syphilitique depuis 14 ans. Injections d'huile grise très régulièrement de 1907 à 1909. Actuellement, à l'examen, système nerveux et cœur normaux, les urines ne contiennent pas d'albumine. B. W. négatif. On commence le 9 août 1916 une série de novar : douleurs dans les membres après chaque injection. On continue cependant aux doses normales et le 13 sept. elle reçoit 0 gr. 60 de novar (6^e injection) la dose totale reçue étant de 2 gr. 30. Elle ne revient que le 4 oct. : Elle a eu une crise diarrhéique. On continue cependant le traitement et le 27 oct. elle reçoit 0 gr. 45 de novar. Immédiatement après l'injection, violente céphalée qui dure une heure environ. Le 3 et le 11 nov. on fait respectivement 0 gr. 20 et 0 gr. 30. Le 17, elle vient consulter : elle a souffert de douleurs vives articulaires qui ont duré seulement jusqu'à 6 heures du soir le jour de l'injection. On supprime le novar. On fait successivement des séries de benzoate de Hg, d'énésol, d'huile grise, de Cy Hg, bien supportées. Le 30 oct. 1917, traitement par l'énésol. Le 21 nov., elle souffre depuis deux jours d'arthralgies multiples avec céphalée et asthénie. On continue cependant l'énésol (dernière injection le 21 mars). B. W. négatif. Le 24 avril soit un mois après sa dernière injection, elle souffre toujours d'arthralgies avec céphalées. Elle revient le 8 oct. 1918. B. W. douteux. On la met au traitement par huile grise et en mars on commence une série d'énésol. Elle reçoit 20 injections, la dernière le 29 avril 1919. Le 28 juil. elle consulte parce qu'elle souffre d'arthralgies multiples. Urines sans albumine. Cœur normal. On fait une série de 12 injections d'énésol sans incident. Elle revient le 21 mars 1920 : Traitement par l'hectine. Elle reçoit 15 injections, la dernière le 24 avril 1920.

Le 23 juin, arthralgies multiples des grosses articulations. B. W. négatif. On lui fait successivement Cy Hg, huile grise, arquéritol sans complication (INÉDITE).

Obs II. — *Forme arthralgique polyarticulaire précédée d'une éruption urticarienne* (Résumé).

Th. W... , 32 ans. B. W. négatif. 3 injections de néosalvarsan

(total : 1 gr. 05) : éruption morbilliforme ou urticarienne avec fièvre à 39°. Suppression des injections. On les reprend : 0 gr. 015, 0 gr. 030, etc. Avec 0 gr. 15 : douleurs articulaires très vives et ainsi après chaque injection. Suppression des injections. Disparition des douleurs. Injection de 0 gr. 15 : mêmes manifestations. Abandon du traitement amène la guérison (WIEDMAN) [44].

Obs. III. — *Forme polyarticulaire avec intolérances multiples : érythème, ictère.*

C... Geneviève, 32 ans. Vient consulter le 28 fév. 1921, pour une syphilis ancienne. Traitement reçu : hectine, mercure (pilules), 606. A l'examen : système nerveux normal. Cœur normal, urines : ni sucre, ni albumine B. W. négatif. On fait 6 injections d'huile grise à 3 reprises différentes. Le 21 nov. 1921, une nouvelle réaction de B. W. donne : H⁶. Traitement par le novar intra-veineux. On fait une série complète (dose totale de 4 gr. 55) très bien tolérée. Le 27 mars 1922, on tente une nouvelle série de novar. Du 27 mars au 24 avril, elle reçoit 5 injections de 0 gr. 20, 0,30, 0,45, 0,60, 0,75. Trois jours après la dernière : arthralgies et érythème des bras et des jambes. Le 5 mai 1922, les érythèmes se sont effacés, mais toujours douleurs arthralgiques, et phénomène nouveau : ictère. Le 29 mai 1922, l'ictère a presque disparu, mais les douleurs persistent encore ; on fait des traitements successifs de cyanure d'huile grise, de curalguès ; aucun incident.

Le 18 août 1924, la malade a une grossesse d'un mois, on essaie à nouveau le novar à petites doses et prudemment ; on fait successivement 0 gr. 15, 0,20, 0,30, 0,45 ; après les doses de 0,30 et 0,45, aussitôt la piqûre faite, douleurs très vives dans la région lombaire et les articulations qui ont duré trois quarts d'heure.

On fait deux séries de quinby, puis deux séries d'arquéritol, sans incident (INÉDITE).

Obs. IV. — *Forme arthralgique polyarticulaire avec myalgies et érythème. Ictère après la dernière atteinte.*

D... Berthe, 35 ans. Vient le 4 février 1919 pour un chancre. Aurait eu des rhumatismes articulaires aigus à 14 ans, sans lésions cardiaques Examen du cœur et des urines négatifs. Traite

ment mixte par novar et Cy Hg. Elle reçoit 4 injections de novar : 0 gr. 20, 0,30, 0,45 et 0,45 (dernière le 24 fév. 1919). Le soir de celle-ci : myalgies et arthralgies multiples, avec une éruption érythémateuse. Traitement par benzoate de mercure et petites doses de novar. Le 11 mars, on fait une injection de 0 gr. 10 novar : après la piqûre, violentes arthralgies qui durent plusieurs jours. Le 15 mars, essai de traitement par le galyl : 0 gr. 05. Après la piqûre : violentes arthralgies généralisées. Le 18 mars, on ordonne du calomel ; le 11 avril, soit un mois après sa dernière piqûre de novar : ictère (INÉDITE).

Obs. V. — *Forme polyarticulaire avec crise nitritoïde, ictère et myalgies.*

P... Goda, 28 ans. Consulte le 18 juillet 1919, pour lésions siégeant au visage et au cou (éléments papulo-squameux non prurigineux). L'examen ne révèle rien d'autre. B. W. négatif. Traitement mixte par novar et cyanure, le 22 juillet. Le 1^{er} août, malaises après la cinquième piqûre (0 gr. 45). On continue le novar à la dose de 0 gr. 30. Le 28 oct. : arthralgies multiples. Il a reçu alors treize injections de novar (dose totale de 4 gr. 10) et 20 injections de cyanure. On continue et il reçoit encore deux injections de 0 gr. 30 : crise nitritoïde après la dernière. On suspend le traitement. Le malade souffre toujours d'arthralgies et de myalgies multiples. Le 11 nov. les douleurs persistent et depuis deux jours, soit quinze jours après le dernier novar : un ictère généralisé. On n'a jamais refait de novar. Traitements successifs par Cy Hg, benzoate de Hg, quinby, arquéritol : aucun incident (INÉDITE).

Obs. V (bis). — *Forme polyarticulaire précédée d'un érythème et suivie d'un ictère.*

B.... Camille. Le 12 novembre 1917, vient consulter, pour roséole. Cœur normal. Urines : pas d'albumine. B. W. positif. Traitement mixte par novar et Cy. Elle reçoit 0 gr. 20 de novar le 15 novembre et 0 gr. 30 le 21. Après cette dernière injection : démangeaisons au cou. Le 28 : Erythème localisé au cou. On suspend le traitement pendant une semaine et on recommence le 12 décembre, en ne dépassant pas une dose de novar de 0 gr. 30

par injection. On lui fait ainsi neuf piqûres de novar, la dernière le 27 février 1918 (dose totale de 2 gr. 60). Le 4 mars 1918, elle vient consulter parce qu'elle souffre d'arthralgies multiples depuis plusieurs jours. Le 13 mars, les arthralgies persistent malgré l'aspirine; on met alors la malade au traitement par le Cy. Le 28 mars après sa 4^e injection: ictère généralisé. On suspend le traitement. Le 8 avril 1919, l'ictère a augmenté d'intensité. On reprend le Cy sans incident (INÉDITE).

Obs. VI. — *Forme arthralgique polyarticulaire avec état nauséux* (Résumé).

C... Rose, 28 ans. B. W. positif. Traitée par sulfar intra-musculaire, 3^e injection: douleurs articulaires très vives des membres supérieurs (surtout épaules et poignets). 0 gr. 24: recrudescence violente. 0 gr. 24: deux heures après, douleurs articulaires très violentes. Arrêt du sulfar: disparition des douleurs. 14 mois après, 0 gr. 06 de sulfar: douleurs articulaires des membres supérieurs, en particulier des doigts, intolérables, entraînant une impotence fonctionnelle marquée pendant 48 heures, pas de t° (TZANCK, SIDI et KLOTZ) [4].

Obs VII. — *Forme polyarticulaire avec vomissements.*

C... Françoise, 22 ans, vient consulter le 12 mars 1935 pour eczéma ano-vulvaire et céphalée survenus depuis un mois. A l'examen: présence de quelques ganglions de la région cervicale. B. W. positif. Traitement par le quinby: la 1^{re} injection détermine une stomatite, on arrête le traitement et on commence des injections de novar: 2 jours après la 5^e et la 6^e (les doses injectées étant de 0 gr. 75): douleurs articulaires siégeant aux poignets, aux coudes, aux épaules et dont la durée ne dépassait pas 3 heures. En même temps: vomissements. On diminue la dose de novar, et on injecte à la malade 0 gr. 60 sans incident. Après 2 nouvelles injections de 0 gr. 60, la malade souffre à nouveau.

On arrête tout traitement par le novar; le 17 mai on commence une série d'injections de sulfar. La malade est toujours traitée dans le service (INÉDITE).

Obs. VIII. — *Forme polyarticulaire* (Résumé).

Malade de 28 ans. B. W. positif. Série d'injections de néosalvarsan et de bisalvarsan bien tolérées. Cinq mois après : même traitement. Après quelques injections bien supportées : douleurs aux épaules. Après chaque injection (0 gr. 45 tous les 5 à 7 jours) : recrudescence et atteinte des articulations des membres inférieurs. Après la 8^e : exacerbation et impotence fonctionnelle. Les symptômes disparaissent en 3 semaines (RODIN) [45].

Obs. IX. — *Forme arthralgique à localisations variables avec myalgies.*

C.. Blanche, 37 ans, vient consulter le 6 avril 1917 pour asthénie. Elle n'a jamais présenté d'accidents spécifiques. B. W. d'abord négatif est positif le 28 juillet. Les urines ne contiennent pas d'albumine. Traitement par le novar le 6 août 1917 Malaises, céphalées après chaque piqûre. Après la 8^e injection de 0 gr 45 faite le 5 oct., myalgies avec céphalée durant quelques heures. On continue à faire deux piqûres de novar de 0 gr. 30 : arthralgies des membres supérieurs après les piqûres durant deux jours. On fait encore une injection de 0 gr. 30 le 26. Le 31 oct., arthralgies généralisées siégeant surtout à droite. On suspend le traitement. Les douleurs disparaissent aussitôt après la suppression du traitement arsenical (INÉDITE).

Obs. X. — *Forme siégeant aux genoux et à une épaule avec signes cardiaques rappelant la maladie de Bouillaud.*

« Une syphilitique secondaire de 48 ans atteinte à l'âge de douze ans d'une crise unique de rhumatisme articulaire aigu de Bouillaud, avec séquelles cardiaques, d'insuffisance et de rétrécissement mitral très nets à l'entrée à la clinique, est soumise au traitement intra-veineux par le 914 : 0 gr. 30, 0 gr. 45.

Elle a, au 7^e jour de ce traitement arsenical une poussée fébrile à 38°4, avec douleur des genoux et d'une épaule et avec mitralite aiguë se traduisant par l'assourdissement des bruits du cœur et disparition du souffle mitral et du roulement présystolique qui était si net à l'entrée à l'hôpital.

Sous l'influence du salicylate de soude, la fièvre tombe, les dou-

leurs disparaissent, l'exsudat de mitralite se résorbe, l'assourdissement des bruits cardiaques disparaît et le souffle et le roulement redeviennent nets en 7 jours » (GOUGEROT, BARTHÉLEMY et THIROLOIX, [31].

Obs. XI. — *Forme polyarticulaire localisée aux membres supérieurs avec œdème, précédée d'urticaire, suivie d'ictère.*

G..... Madeleine, 26 ans. Vient consulter le 10 avril 1919 pour taches pigmentaires. Traitée à Bordeaux par trois piqûres de 606 en octobre 1917 : à ce moment syphilides vulvaires.

Actuellement, larges taches érythémato-pigmentaires siégeant sur la région fessière et ressemblant à des éléments de roséole de retour. Cœur normal. Pas d'albumine dans les urines. Traitement mixte le 11 avril 1919. En cours du traitement : stomatite qui oblige à la suppression du cyanure. Le 4 juillet, quelques heures après la 11^e injection de novar (la dose totale injectée étant de 7 gr. 20) un érythème urticarien géant apparaît. On arrête le traitement. Le 9 juillet, on revoit la malade : céphalée violente et douleurs articulaires des membres supérieurs avec œdème qui disparaissent spontanément en quelques jours. Le 17 juillet : ictère. Un B. W. fait ce jour montre une réaction douteuse. Le 25 août persiste un léger subictère. Traitement par le cyanure. Stomatite après sa première injection.

A partir de ce moment, elle vient irrégulièrement. On fait 0 gr. 15 de novar le 13 septembre 1920 sans incident. Le 29 nov. 1922, elle revient. Aucun traitement dans l'intervalle. Du 29 nov. au 12 déc. 1922, on fait trois piqûres de rhodar de 0 gr. 15, 0,30 et 0,45. On doit interrompre parce qu'elle a des vomissements.

On fait alors du novar sous-cutané qui paraît bien supporté. La dernière injection date du 27 février 1923 (INÉDITE).

Obs. XII. — *Forme polyarticulaire avec œdème des mains. Atteinte ultérieure par eczéma et érythème noueux.*

L... Germaine, vient consulter le 5 août 1918 pour roséole avec adénopathie généralisée, céphalée, alopecie. Cœur normal. Urines sans albumine. B. W. : Réaction de H⁺. Traitement mixte par : novar et cyanure de Hg. Début le 5 août. Après la 6^e injection de

novar faite le 4 sept., à la dose de 0 gr. 75 : arthralgies multiples avec œdème des mains. On fait cependant le 17 sept. une injection de 0 gr. 60 de Novar et on ordonne du salicylate de soude. Urines normales. Le 24 sept. les douleurs sont moins vives. On continue les injections de novar : le 23 oct., elle a reçu une dose totale de 5 gr. 30. Le 11 déc. 1918 : traitement par l'énésol : on est obligé de suspendre à la 5^e piqure : rachialgie. On reprend la série : le 14 mars, la malade a reçu sans incident douze injections d'énésol. Nouvelles séries d'énésol l'une en juin, l'autre en oct., sans complication.

Le 11 nov. : consulte pour eczéma suintant des deux oreilles et érythème noueux qui a duré jusqu'à fin décembre 1919. Série de douze injections d'énésol en février 1920 sans incident (INÉDITE).

Obs. XIII. — *Forme polyarticulaire, avec œdèmes, rougeur, tuméfaction (Résumé).*

Malade qui tolère mal le 914 ; nausées, fièvre, œdème malgré adrénaline. Une dose abaissée à 0 gr. 30 donne « des douleurs intenses des articulations des genoux, des pieds, des muscles des jambes ; les pieds sont rouges, brûlants, légèrement tuméfiés. Ces phénomènes d'œdème, rougeur brûlante des pieds, durèrent 24 heures ; les tuméfactions et les douleurs des articulations persistèrent 48 heures, intenses, et disparurent le 4^e jour ; les plantes des pieds desquamèrent vers le 15^e jour ». Cure avec injections intra-veineuses de sulfarsénol, avec 0 gr. 06 : douleurs polyarticulaires très vives, sans fièvre (36°8) sans malaise.

« Les muscles des deux mollets sont particulièrement douloureux et pendant 48 heures, il souffre beaucoup, ne pouvant rester en place, tantôt assis tantôt debout, même la nuit ; les douleurs ne le quittèrent qu'au bout de trois jours » (GUGEROT) [30].

Obs. XIV. — *Forme polyarticulaire avec œdème, rougeur, gonflement (Résumé).*

Malade âgé de 32 ans. Traité par le 914, à la 4^e injection : bouffée de chaleur. La même dose 0 gr. 45 est répétée : crise nitritoïde céphalique légère.

« Il se plaint de douleurs très vives dans les genoux, pieds,

épaules, coudes, mains. A l'examen des articulations, je ne constate aucun symptôme sauf la douleur très vive ».

Aspirine : la crise s'atténue. Tuméfaction des genoux et des poignets. Les douleurs durent 2 jours. Huit jours après : Injection de 0 gr. 45 de 914 : 20 minutes après apparaissent des douleurs polyarticulaires. Articulations tuméfiées. Les douleurs durent 3 jours. Le traitement par voie intra-musculaire est bien toléré (GOUGEROT) [30].

Obs. XV. — *Arthrite du coude gauche avec œdème, tuméfaction, rougeur précédée d'arthralgies, myalgies, vomissements, subictère.*

D... Jeanne. Vient consulter le 29 janvier 1913 pour une roséole généralisée avec adénopathie inguinale et cervicale. Cœur normal. Urines sans albumine. Traitement par novar et, du 29 janvier au 3 juin, 9 injections totalisant 4 gr. 40 (les trois dernières mal supportées). Le 5 juillet, soit huit jours après la dernière injection, pendant deux jours : douleurs lombaires, vomissements, diarrhée, conjonctives subictériques. Le jour suivant : douleurs intercostales prédominantes à droite ; l'articulation du gros orteil du pied droit, la malléole interne gauche sont douloureuses. Le 15 juillet : douleurs violentes du coude gauche, à recrudescences nocturnes. A l'examen de cette articulation : tuméfaction avec rougeur, survenue depuis quelques jours aux dires de la malade. Le 16 juillet, les douleurs persistent toujours mais moins violentes. On fait encore 0 gr. 20 de novar. Le 18 juillet, 2 jours après l'injection, les douleurs augmentent dans l'articulation du coude. Le 19 œdème de l'articulation avec tuméfaction et rougeur descendant jusqu'aux phalanges. Le 24 juillet : 0 gr. 30 de novar, la malade n'est jamais revenue (INÉDITE).

Obs. XVI. — *Forme polyarticulaire avec température et troubles nerveux (Résumé).*

M. L. F..., 37 ans, syphilis ancienne très régulièrement traitée par traitement mixte. B. W. négatif. Traitement par le sulfar. A la 2^e injection : vagues douleurs musculaires et céphalée le lendemain. 3^e injection : 3 heures après, douleurs à l'épaule

droite pendant quelques heures. 4^e injection : douleurs des 2 genoux. On pense à une réactivation. Les piqûres sont alors rapprochées. L'état empire avec recrudescence des douleurs articulaires le jour de la piqûre. Après une injection : T° à 38°5, douleurs généralisées, crises convulsives et semi-coma. On porte le diagnostic de polyarthrite aiguë avec syndrome encéphalitique, simulant une véritable encéphalite rhumatismale. Le traitement est suspendu ; les phénomènes s'amendent en 48 heures. Un mois après, on pratique une injection de 0,06 de sulfar : une heure après, douleurs excessivement vives dans l'épaule droite et le poignet droit. T° 38, (TZANCK, SIDI et KLOTZ) [4].

II. — Manifestations articulaires au cours du traitement par les sels de bismuth

Le traitement par les sels de bismuth détermine les mêmes intolérances articulaires que les arsenicaux avec cependant une fréquence moindre (28 observations).

Les syphiligraphes connaissent bien les manifestations articulaires survenant au cours du traitement par les sels de bismuth solubles, mais ces manifestations apparaissent aussi avec des sels de bismuth insolubles et nous avons observé des réactions avec le Quinby, le bivatol, le muthanol.

Les douleurs peuvent être d'une intensité très variable mais paraissent cependant en général plus vives qu'avec le novar, entraînant de l'impotence fonctionnelle (XIX-XX).

Elles surviennent quelques heures (XX) ou même 48 heures après l'injection (XIX) dès la première piqûre (XIX), mais plus souvent après une véritable période d'incubation à la 4^e ou 5^e injection (XVII) ou quelquefois aussi en fin de série (XXIII) plusieurs jours ou plu-

sieurs semaines après la dernière injection (XXI XXII-XXIII).

Là encore, l'intolérance peut-être mono ou polyarticulaire. Cependant dans nos observations, nous avons noté la fréquence de monoarthrites bien plus qu'avec le novar.

Sur 21 exemples de réactions au cours du traitement bismuthique, nous avons trouvé 10 observations de formes polyarticulaires ; puis viennent les formes monoarticulaires presque aussi nombreuses : 9 observations, et enfin les formes généralisées : 2 observations.

L'aspect clinique varie depuis l'arthralgie simple jusqu'à l'arthrite. Alors que les arthralgies simples se manifestent sans signe objectif, nous avons constaté très souvent une atteinte articulaire prenant la forme d'arthrite avec du gonflement, de la tuméfaction, de la rougeur. La forme monoarticulaire peut revêtir aussi l'aspect d'arthrite avec crépitation ; la durée en est variable et a pu atteindre deux mois dans une observation (XXI).

Nous n'avons relevé que deux cas d'hydarthrose nette (XXII) avec épanchement abondant qui, dans un cas, a disparu rapidement après suppression du bismuth (XXIV).

Ces arthropathies se localisent surtout aux grosses articulations : genoux, épaules, poignets, mais les petites articulations peuvent être touchées, elles aussi.

Elles coïncident, non avec des stomatites que nous avons rarement vu signaler dans nos observations, mais avec un syndrome général fait de céphalées, lassitude, asthénie, fièvre (XVIII). Elles s'accompagnent parfois

aussi de prurit, d'urticaire, de myalgies (XXII), d'œdèmes.

Elles évoluent comme les accidents provoqués par le novar : Elles cèdent, avec la suppression du traitement (XVIII) et s'exacerbent si on continue les injections (XIX).

L'aspect d'intolérance articulaire au cours du traitement par le bismuth, ressort nettement dans les observations suivantes :

Obs. XVII. — *Forme arthralgique atteignant les genoux.*

G..... Eugénie, âgée de 19 ans. Vient consulter le 28 sept. 1926, pour céphalées et anémie. Chancre il y a deux ans. A reçu pour tout traitement une série de quinze injections de novar et de cyanure. B. W. positif. Le novar étant mal toléré : traitement par du sulfar. Elle reçoit successivement sulfar, quinby, cyanure de mercure. Le 7 janv. 1927, après six injections de quinby : érythème polymorphe des jambes. B. W. négatif à ce moment. En mars ; quatre injections de quinby, suivies d'une céphalée persistante. Elle ne revient qu'en nov. où deux injections de quinby amènent des douleurs très violentes dans les deux genoux. Examen négatif. En oct. 1928, après une série de cinq muthanols, douleurs dans les articulations des membres inférieurs. Au mois de juin 1929, nouvelles injections de muthanol : la malade revient le 16 nov., se plaignant de douleurs des deux genoux : traitement par acétylsarsan, puis muthanol. La malade ne revient plus (INÉDITE).

Obs. XVIII. — *Forme arthralgique localisée aux poignets avec fièvre.*

« M. P. P.... est hospitalisé à l'hôpital Saint-Antoine pour sclérose pulmonaire et insuffisance cardiaque. Il s'agit d'un ancien syphilitique peu traité. On institue un traitement au bivatol et l'on constate, après chaque piqûre, une poussée thermique à 38°, 38°5 et des douleurs articulaires assez violentes aux poignets. Tous ces

phénomènes s'amendent et ne réapparaissent plus dès que le bivalent est suspendu » (TZANCK, SIDI et KLOTZ) [4].

Obs. XIX. — *Forme arthralgique polyarticulaire atteignant surtout les petites articulations.*

« Mme R... Angèle, 34 ans (suivie au dispensaire de la Mutualité Maternelle) a présenté une fausse-couche. Après un B. W. qui se montre positif, on pratique une série de sulfar qu'elle supporte bien. On institue un traitement au muthanol. Dès la première piqûre, 48 heures après, des douleurs articulaires apparaissent, atteignant surtout les petites articulations, avec température peu élevée. Ces douleurs durent deux jours. Une deuxième piqûre exagère les douleurs. Huit jours après la deuxième piqûre, alors que la malade ne souffrait plus, on pratique une troisième piqûre. Ce n'est que trois jours après qu'apparaissent des douleurs articulaires tellement violentes, qu'elles déterminent de l'impotence fonctionnelle des membres inférieurs. Le muthanol est suspendu et les douleurs articulaires ne réapparaissent plus. La malade ne présente aucun antécédent de rhumatisme » (TZANCK, SIDI et KLOTZ) [4].

Obs. XX. — *Forme arthralgique polyarticulaire (Résumé).*

Malade : syphilis primaire. Traité sans incident par huile grise et néosalvarsan. Traitement par Iodobismuthate de quinine, 1 2 ampoule : douleurs au point d'injection disparaissant complètement le jour suivant. Une ampoule entière : six heures après, douleurs dans la région lombaire amenant une impotence fonctionnelle. 3^e injection : le lendemain, douleurs dans les coudes, hanche, région lombaire, cuisse durent 3 jours. 4^e injection : dans la nuit, douleurs intenses bras droit, région lombaire, hanche gauche qui obligent le malade à garder le lit. Trois jours après il souffre toujours, mais les douleurs diminuent d'intensité (JOSÉ DESTEFANO) [46].

Obs. XXI. — *Forme d'arthrite au genou droit*

C... Jean, âgé de 45 ans. Syphilis ancienne. B. W. positif. Le malade reçoit du 21 juin 1933 au 28 juillet 1933 une série d'injec-

tions de bivatol. Revient consulter le 9 nov., soit trois mois après, parce qu'il souffre depuis deux mois d'un rhumatisme du genou droit qui l'a obligé à garder le lit. On recommence cependant une série de bivatol et le malade reçoit onze injections sans incident (INÉDITE).

Obs. XXII. — *Forme d'arthrite localisée à l'épaule droite, amenant une impotence fonctionnelle marquée.*

D..., Constance, 26 ans. Vient consulter pour céphalée. B. W. positif. Une série de novar est bien supportée. Le 8 janv., on commence une série d'injections de quinby ; à la huitième : douleurs articulaires multiples. Le 21 janv., diagnostic d'érythème noueux ; douleurs dans la région scapulaire droite, articulaires et péri-articulaires, rendant l'élévation du bras impossible. B. W. négatif. Le 3 sept., le bras a repris l'amplitude de ses mouvements. Nouvelle série de quinby : les douleurs reprennent. Les injections de quinby sont supprimées. Traitement par l'arquéritol, sans incident (INÉDITE).

Obs. XXIII. — *Forme d'arthrite sèche du genou gauche.*

K..., Marie, 36 ans. Syphilis ancienne. Douze injections de muthanol, la dernière le 17 janv. 1925. B. W. négatif. Elle revient le 21 janvier 1926 parce qu'elle souffre de douleurs au genou gauche : pas d'hydarthrose, mais signes d'arthrite sèche. Pas de gonococcie dans les antécédents. On commence une série d'injections de quinby : coliques, diarrhée en cours de traitement. Le 22 juillet 1929, à la suite d'une injection de muthanol : stomatite. On a supprimé ultérieurement tout traitement par les sels de bismuth (INÉDITE).

Obs. XXIV. — *Forme hydarthrosique (Extraits).*

« M. N. R..., 30 ans, syphilitique depuis six ans, a été traité régulièrement, par plusieurs séries de novar bien supportées... Au début de juillet 1933, on commence une série de bivatol. Après la deuxième piqûre, le lendemain, apparaissent des douleurs articulaires très vives, avec gonflement des deux genoux et une impotence très marquée. Grâce à la médication salicylée, les douleurs diminuent, mais après la troisième piqûre les douleurs articulaires

augmentent, et le malade présente une hydarthrose des deux genoux qui dure vingt-quatre heures. Le bivatol est arrêté, les douleurs disparaissent. Le malade n'avait pas eu auparavant de rhumatismes articulaires et nie toute gonococcie » (TZANCK, SIDI, et KLOTZ) [10].

III. — Manifestations articulaires au cours du traitement par les sels de mercure

Bien qu'elles aient été très rarement signalées, des réactions articulaires peuvent apparaître au cours du traitement par les sels mercuriels. Comme nous l'avons constaté, ces réactions sont intermédiaires au point de vue fréquence entre celles dues aux arsenicaux et celles dues aux sels de bismuth.

Leurs caractères sont ceux que nous venons d'étudier. Elles peuvent être monoarticulaires : 6 observations. Mais elles sont surtout polyarticulaires : 24 observations. Nous avons vu 2 formes généralisées seulement.

Les douleurs sont parfois très vives et s'accompagnent souvent d'une sensation d'engourdissement (XXVI).

Elles siègent surtout au niveau des grosses articulations : genoux, épaules, poignets, mais attaquent de préférence les membres inférieurs (XXIX).

Le plus souvent, il s'agit d'arthralgies simples et l'examen ne décèle rien. On a rarement observé la forme d'arthrite avec gonflement, tuméfaction, rougeur, impotence fonctionnelle. L'allure est plutôt subaiguë et les accidents sont fugaces. Dans un cas cependant une atteinte de l'articulation scapulo-humérale droite, où la radio était négative, a eu une durée de 4 mois.

Les sels de mercure ne semblent pas donner naissance à une forme hydarthrosique ; nous n'avons pas, jusqu'à présent, retrouvé d'observation de ce genre.

Comme les sels d'arsenic et de bismuth, les sels mercuriels peuvent provoquer des réactions d'intolérance individuelle telles que : urticaire (XXV-XXVI-XXVII), myalgies (XXVIII), nausées, vertiges, stomatite (XXIX), ictère (XXV).

Nous rapportons les observations suivantes recueillies dans les registres du Dispensaire Fracastor :

Obs. XXV. — *Forme arthralgique polyarticulaire avec urticaire et ictère.*

P... Roger. Vient consulter le 31 mars 1933 Diagnostic de syphilis en 1925, à l'occasion d'une perforation du voile. B. W. à ce moment positif. On a tenté de faire une série de novâr, qui a été mal supporté : douleurs accompagnées d'angoisses et de prurit ; et jusqu'en 1932 dix séries successives d'injections de bismuth et d'arquéritol. Le 31 mars 1933, B. W. négatif. 5 séries de douze quinby, sans inconvénient. En cours de ce traitement : plusieurs B. W. tous négatifs. Le 13 juin 1934, on tente une série d'arquéritol. Le 20 juin 1934, après la deuxième piqûre : urticaire siégeant aux membres inférieurs dont les régions non atteintes sont néanmoins prurigineuses. Le 4 juillet, après sa 4^e piqûre : douleurs rhumatismales polyarticulaires sans œdème ni rougeurs. L'urticaire diminue d'intensité. Le 14 juillet, après sa 5^e piqûre : ictère avec troubles digestifs et dont la durée est de trois semaines. Les autres troubles ont disparu. On interrompt le traitement mercuriel.

Deux séries de bivitol et une série de quinby : aucun signe d'intolérance (INÉDITE).

Obs. XXVI. — *Forme arthralgique localisée aux membres supérieurs chez une malade qui a eu ultérieurement une éruption urticarienne après mise en jeu du même réactogène.*

B... Clothilde, hospitalisée le 28 juillet 1913 pour roséole généralisée. Traitement par le salvarsan ; malaises, on interrompt après la 4^e injection. On fait successivement et sans incident, une série d'injections d'huile grise et d'énésol. Enfin novar à petites doses (1 gr. 95 en six piqûres). Le 20 août, quelques heures après la dernière (0 gr. 30) ; vive douleur dans l'avant-bras. Le 24 sept. : 0 gr. 20 de novar ; le 1^{er} oct., elle se plaint toujours de son bras. On remplace le novar par l'huile grise. Après la première injection : douleurs surtout nocturnes dans toutes les articulations avec sensation d'engourdissement et dans la région des dernières vertèbres cervicales et des premières vertèbres dorsales. Ces douleurs amènent une grande gêne dans les mouvements des membres supérieurs. Le 14 oct., les douleurs persistent. A l'examen : percussion des vertèbres très douloureuse ainsi que la palpation. Mouvements d'extension, de flexion et de latéralité du cou, cependant conservés et non douloureux. Réflexes normaux, ni signe de Romberg ni signe d'Argyll. Le 17 oct. 1915 soit 3 jours après la 2^e injection d'huile grise : état nauséux avec céphalées, prurit de la paume des mains et des pieds, teinte ictérique des téguments. Par la suite : ictère qui dure cinq semaines. Le 10 déc., on recommence l'huile grise : 3 injections sans incident ; en mars 1916 après quelques piqûres d'huile grise, de nouveau douleurs articulaires siégeant à l'épaule (B. W. négatif). Les douleurs cèdent à la suppression du traitement. Le 5 juillet on reprend l'huile grise ; après cinq piqûres : éruption urticarienne généralisée. Une série de Cy n'amène aucune complication. Nouvelle série d'huile grise en fév. 1919 : on abandonne, deux injections ayant été très douloureuses. On met la malade à l'énésol sans incident (INÉDITE).

Obs. XXVII. — *Forme arthralgique avec urticaire après cyanure de mercure chez une malade qui présente des signes d'intolérance à tous les traitements.*

C... Jeanne, 48 ans. Vient consulter le 6 nov. 1918 pour une éruption prurigineuse sans caractère spécifique. Système nerveux nor-

mal. Cœur normal. Du 6 nov. au 2 déc., on fait 12 injections d'énésol. Le 17 déc., vient consulter pour une éruption urticarienne qui serait apparue après sa série d'énésol et qui persiste encore. Le 23 déc., en raison de l'urticaire, on supprime l'énésol ; traitement par le cyanure, mais interruption à la 9^e piqûre : stomatite. Le 18 janv. la stomatite persiste toujours. Le 12 mars 1919, la malade revient consulter pour des arthralgies multiples précédées de crises urticariennes. On ordonne de l'aspirine : aucune amélioration. Le 21 mars, persistance des arthralgies, malgré frictions locales au salicylate de méthyle. Le 8 avril, les douleurs s'améliorent un peu. B. W. : H³, on recommence une série de cyanure. Le 9 mai, après la 12^e injection de cyanure, arrêt de traitement : urticaire et arthralgies multiples. Le 29 mai, malgré absence de tout traitement, recrudescence des arthralgies. L'urticaire a presque disparu. A l'auscultation du cœur : souffle extra-cardiaque. Urines normales. Pendant le mois de juin le prurit et les arthralgies persistent. Le 8 juillet 1919, les arthralgies ont presque disparu ; seulement prurit léger. Le 9 juillet on conseille un traitement mixte en raison d'un B. W. : H³.

On fait de petites doses de novar : 0 gr. 25 (max.). Deux jours après la 6^e injection de 0 gr. 25 : vomissements et fièvre. On continue néanmoins encore deux injections et on fait, le 18 août : 0 gr. 10. Le 23 août : 0 gr. 15. Elle a reçu quatorze cyanure en même temps que sa série de novar. Le 25 août, consulte pour prurigo : on suspend le traitement. Le 2 sept. : B. W. positif. Le 25 sept 1919, on reprend un traitement mixte par cyanure et novar. Le 25 et le 30 : 0 gr 15 de novar. On fait un cyanure après lequel elle a un érythème généralisé. Le 9 oct., on remplace le cyanure par du benzoate de mercure. Le 10 et le 15 oct. ; 0 gr 15 et 0 gr. 20 de novar. En fév. 1922 : série de Cy Hg qui provoque de la diarrhée. Le 31 juillet 1923, soit un an après, on ordonne un traitement mixte : novar et cyanure. A la 7^e injection de novar (dose totale 2 gr. 55) : nausées. éruption, diarrhée. Cyanure de mercure, curalguès, arquéritol sont ensuite bien supportés (INÉDITE).

Obs. XXVIII. — *Forme arthralgique polyarticulaire avec myalgies.*

C.. Oscar, 42 ans. Vient consulter le 17 mai 1917 pour douleurs des membres inférieurs (sans caractères particuliers). A l'examen : réflexes tendineux normaux, mais signe d'Argyll bilatéral. Cœur normal. Urines normales. B. W. douteux. Traitement par le luar-gol sans incident : séries successives. Du 2 juin au 6 juillet il reçoit 6 piqûres d'huile grise sans complication. Le 3 oct., B. W. négatif. On reprend l'huile grise. Après la 2^e injection : douleur siégeant sur le trajet du sciatique, constante, mais surtout nocturne. On continue cependant 4 injections ; le malade suspend de lui-même son traitement parce qu'il souffre d'arthralgies multiples. Ses douleurs cessent avec la suppression des injections. Le 30 janv., les arthralgies ayant disparu, on fait 6 piqûres d'huile grise : à nouveau arthralgies et myalgies généralisées. Nouvelle série d'huile grise en avril 1918 : aucune complication (INÉDITE).

Obs. XXIX. — *Forme arthralgique des membres inférieurs avec nausées, vertiges, stomatite.*

C... Joséphine, 36 ans, vient consulter le 3 oct. 1919 parce qu'elle n'a pu mener à terme trois grossesses. Examen négatif. B. W. négatif. Traitement par le cyanure de mercure ; après les injections : nausées, vertiges, arthralgies des membres inférieurs. Le 13 oct., après la 6^e injection de cyanure : stomatite. Nouvelles injections de benzoate de mercure sans incident (INÉDITE).

IV. — Manifestations articulaires au cours du traitement par le lipiodol

Enfin signalons, chez une de nos malades, après injections de lipiodol, l'apparition d'arthralgies fugaces, à évolution subaiguë, ayant disparu après la suppression du traitement.

Les manifestations articulaires dans les traitements par les barbituriques

De nombreux malades sont actuellement traités par les dérivés de la malonylurée et l'attention devait être normalement attirée sur les accidents possibles de cette médication. Alors que l'on signale, dans une littérature abondante, les signes d'intolérance légers aux barbiturates tels que : somnolence, excitation, démarche ébrieuse, nausées, éruptions du 10^e jour, quelques publications seulement jusqu'à présent ont jeté l'éveil sur les accidents articulaires. Les douleurs rhumatismales étaient considérées comme de simples coïncidences et il a fallu une étude attentive pour permettre de révéler leur dépendance de la médication barbiturique. Actuellement on signale leur fréquence d'ailleurs relative, et les observations de ces algies se multiplient. A ce sujet, Bériel et Barbier [56] en janvier 1934 écrivent : « Nous donnerons une idée de cette fréquence en disant qu'il n'y a pas de semaine où l'un de nous n'en signale au passage un cas ou deux parmi des sujets traités au gardénal et que nous avons l'occasion de contrôler ». Ces cas leur paraissent actuellement de plus en plus nombreux.

1^o HISTORIQUE. — Dès 1925, Maillard et Renard [48] mentionnaient quelques inconvénients notés après un traitement gardénalique : éruptions légèrement prurigineuses disparaissant d'elles-mêmes et « aussi un fait curieux, que nous n'avons vu mentionner nulle part, et heureusement assez rare... : on peut voir survenir

« des douleurs d'aspect rhumatismal, surtout musculaires, survenant de préférence à la région lombaire ou vers les omoplates... Les douleurs peuvent être assez vives et s'étendre aux membres, aux mains, au cou-de-pied ».

Leroy [49] en 1926, signale qu'à côté des manifestations d'intoxication rapide, on peut voir « survenir un empoisonnement subaigu », se traduisant par « une raideur et un gonflement douloureux des extrémités distales des membres, s'installant insidieusement et souvent symétriquement ». Il ajoutait « c'est sur celui-ci surtout que nous désirons attirer l'attention, parce que, s'il ne revêt pas un caractère de réelle gravité, il peut néanmoins provoquer une impotence fonctionnelle assez sérieuse et laisser après lui des séquelles » et il publie à ce sujet trois observations (XXXI).

En 1929, Philippe Pagniez [51], constate que les manifestations articulaires peuvent devenir assez accusées pour simuler un vrai rhumatisme « dont la guérison n'est obtenue qu'après la suppression du gardénal ».

Puis en 1931, Maillard et Thomazi publient [50], en même temps qu'une étude de ces arthralgies et myalgies, neuf observations, où ils notent leurs conditions d'apparition, leurs caractères.

Dans un opuscule de la même année sur « le traitement moderne de l'épilepsie », Maillard et Bompart [52] parlent de douleurs survenant en cours de traitement par le gardénal ou le rutonal, douleurs pouvant devenir très vives et même intolérables.

En février 1933, ces accidents sont de nouveau signalés par Maillard, Lévy et Mlle Fiehrer [54].

Rimbaud [53], dans son Précis de Neurologie, en 1933, Flandin, Joly et J. Bernard en 1934, les mentionnent

Bériel et Barbier [56] publient en janvier 1934 sept observations de malades ; ils déclarent considérer, alors, comme un fait banal, la constatation des troubles articulaires. Après avoir admis longtemps l'hypothèse d'une simple coïncidence, ils signalent l'existence d'arthrites à tendance ankylosante évoluant parallèlement au traitement gardénalique et dont la gravité demande souvent la suspension du médicament.

En février 1934, Tzanck, Sidi et Klotz signalent encore ces accidents [4].

Tout récemment, le 4 octobre 1934, Castin et Gardien [57] publient six observations et font une étude plus approfondie de ces arthralgies barbituriques.

De la lecture de ces articles successifs, nous pouvons déduire, quant aux caractères de ces manifestations articulaires, les conclusions suivantes :

2° CARACTÈRES D'APPARITION. — Constatons, dès l'abord, qu'elles apparaissent non seulement avec 0 gr. 70, 0 gr. 80 de rutonal, 0 gr. 30, 0 gr. 35 de gardénal, mais aussi avec des doses très moyennes : 0 gr. 40 de rutonal, 0 gr. 20 de gardénal (quelques observations de Maillard et Thomazi, qui estiment qu'elles sont, toutefois, provoquées par les doses élevées). La plupart des auteurs paraissent n'attacher à cette question de dose qu'une importance secondaire : certains comitiaux,

atteints d'arthrite prenaient 0 gr. 20 à 0 gr. 30 par jour de gardénal, d'autres quelques centigrammes ; une malade de Castin et Gardien (XXXVI) n'était traitée qu'avec 5 centigrammes de gardénal par jour.

Plus fréquemment que le gardénal, le rutonal semble mis en cause : onze cas sur dix-huit pour Maillard et Thomazi alors que Castin et Gardien professent une opinion contraire : les arthralgies, pour eux, peuvent être causées aussi bien par le rutonal, le gardénal que par le prominal, le luminal ou l'alepsal.

De même, Maillard et Thomazi croient les femmes plus sensibles que les hommes alors qu'à ce sujet, d'autres auteurs, comme Castin et Gardien ne font aucune différence pour l'un ou l'autre sexe.

Nous les verrons apparaître à tous âges ; cependant on a pu constater, après la quarantaine, une plus grande fréquence de ces accidents.

Elles surviennent chez des malades dont les antécédents ne révèlent aucune atteinte rhumatismale permettant d'expliquer ces arthrites. Nous ferons exception pour un cas cité par Castin et Gardien où une malade, âgée de 24 ans, avait présenté une arthralgie ancienne d'une épaule.

3° CARACTÈRES CLINIQUES. — Il s'agit parfois de douleurs subaiguës ; souvent aussi, les malades se plaignent de crampes très pénibles, avec des paroxysmes intolérables. Citons le tableau expressif que nous trace Leroy : Au début... « c'est simplement une gêne, une sensation « de tiraillement de la peau, une lourdeur ou une raideur de l'une ou des deux mains, qui amène une

« légère impotence fonctionnelle ; cette sensation s'accuse de plus en plus, et on voit bientôt s'installer une raideur de toute la main, avec de la douleur surtout accusée au niveau des articulations des doigts et même du poignet ». En principe, il s'agit de douleurs sourdes, continues, sur lesquelles se greffent de temps en temps des paroxysmes très aigus. Le mot « *courbature* » revient fréquemment, une sorte de crampe sans grande fatigue, un engourdissement dans les cas légers. Les paroxysmes se traduisent par des douleurs plus intenses la nuit que le jour, empêchant le sommeil, profondément pénibles. Maillard et Thomazi nous diront « sensation de brisements osseux, d'aiguilles enfoncées ». Le simple attouchement peut provoquer de très vives douleurs, et selon l'expression de Leroy, « on a l'impression d'assister à une crise de *rhumatisme articulaire aigu* ».

Maillard et Bompert insistent sur le caractère en général tardif de ces phénomènes douloureux, qui surviennent quand le gardénal ou le rutonal paraissent définitivement bien supportés. De Thomazi et Maillard encore, des observations tendent à le prouver : dans un premier cas des douleurs ont fait leur apparition 7 jours après une augmentation de 0 gr. 10 à 0 gr. 80 alors que la malade suivait un traitement depuis 7 ans. Dans un autre cas, ces phénomènes sont constatés 15 jours après une augmentation de 0 gr. 40 à 0 gr. 50 de rutonal, et l'année suivante, 10 jours après une augmentation de 0 gr. 60 à 0 gr. 70.

Elles surviennent aussi sans cause appréciable : dou-

leurs violentes chez un malade après un traitement institué depuis 6 mois par 0 gr. 30 de gardénal ; elles apparaissent chez un autre deux mois après le début du gardénal à la dose de 0 gr. 20 par jour.

Par contre, Bériel et Barbier confèrent plus de valeur à la continuité de la médication qu'à la dose elle-même. Ils prétendent n'avoir rencontré ces accidents que chez des sujets prenant du gardénal depuis plusieurs semaines, d'accord en cela avec Castin et Gardien qui ont constaté le même fait.

Ces arthralgies peuvent être monoarticulaires, le plus souvent polyarticulaires ; elles atteignent surtout les mains, le cou-de-pied, selon Maillard et Renard ; phénomènes souvent unilatéraux touchant mains et poignets et pouvant gagner le coude et l'épaule selon Leroy qui ajoute « plus fréquemment, ils deviennent bilatéraux » et s'étendent, parfois aux pieds, du côté où l'intoxication s'est manifestée tout d'abord ou aux deux pieds, « tout en étant plus accusés, au niveau des extrémités « primitivement atteintes ». Bériel et Barbier les considèrent comme des arthrites isolées ou des polyarthrites dont ils ont constaté la plus grande fréquence aux épaules et plus particulièrement à l'épaule gauche ; par ailleurs certaines petites articulations (doigts et orteils) la colonne vertébrale, les genoux, les hanches peuvent être le siège de ces phénomènes. Castin et Gardien estiment que la plupart des articulations peuvent être atteintes.

À l'examen, ces accidents peuvent se réduire à de simples algies, n'attirant pas l'attention ou au contraire,

permettant quelquefois de constater un gonflement avec teinte rouge « *cyanotique* ». Dans certains cas, lorsqu'il s'agit d'une forme ancienne, on peut trouver l'aspect de rhumatisme déformant et Bériel et Barbier publient une observation (XLI) où les mains ont les doigts déjetés en coup de vent sur le bord cubital.

Les manifestations quand elles revêtent la forme poly-articulaire peuvent présenter :

a) soit le type d'arthrite douloureuse évoluant parfois très vite vers l'ankylose et l'examen ne révèle que la crépitation (XXXVII).

b) soit le type hydarthrosique avec frottements articulaires et présence de liquide (XXXIX-XL).

Une atrophie musculaire avec aspect de myosite rhumatismale dans la zone de l'articulation touchée est constatée — toujours à l'examen — par Bériel et Barbier alors que Castin et Gardien n'ont pu l'observer que chez un seul de leurs malades.

Maillard et Thomazi voient *l'impotence fonctionnelle* en rapport avec l'algie des muscles faisant jouer l'articulation, mais Bériel et Barbier la croient due à une ankylose et en donnent pour preuves les cas suivants :

a) Une malade souffrant de la colonne cervicale se retourne tout d'une pièce en raison d'une raideur si marquée, que l'affection a l'aspect d'une spondylose rhizomélisque ;

b) Une arthrite du membre supérieur droit avec atrophie musculaire qui fait penser à une hémiplégie tellement est intense le blocage de l'articulation. Malgré cela Castin et Gardien ne voient dans cette ankylose qu'une

simple immobilité prolongée par suite de l'intensité des douleurs.

Les réflexes tendineux sont normaux. On ne constate jamais ni troubles sensitifs, ni troubles vaso-moteurs ; pas de fièvre. Aucune atteinte des grands organes.

Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine. D'abondantes quantités d'urates ont été une fois seulement retrouvées, avec des phosphates. Les dosages d'urée pratiqués n'ont donné que des chiffres normaux dans le sang.

Nous noterons pour terminer que ces arthralgies peuvent s'accompagner de quelques signes adjacents tels que myalgies siégeant surtout, selon Maillard et Thomazi, dans les muscles lombaires, aux membres supérieurs : dans les scapulo-huméraux, biceps, triceps, épitrochléens, épicondyliens ; plus rarement le quadriceps fémoral. Il s'agit de myalgies très violentes avec sensation de lourdeur et de raideur.

Enfin l'apparition d'urticaire, de prurit est signalée dans deux de nos observations. Ces signes soulignent la valeur d'intolérance de ces réactions articulaires (XXXIII-XXXIV).

4^e EVOLUTION. — L'évolution de ces phénomènes articulaires se fait le plus souvent (Bériel et Barbier) vers la chronicité et l'ankylose, si bien que certaines manifestations peuvent présenter la forme du *rhumatisme chronique*.

Dans certains cas, heureusement fort rares, la vieille médication barbiturique a dû être interrompue. Cette

suspension du traitement a d'ailleurs été suivie d'une régression immédiate des symptômes, régression qui débute, écrit Leroy « par les extrémités atteintes en dernier lieu, mais qui reste lente et progressive ». La guérison totale est obtenue avec une restitution remarquable des fonctions articulaires selon la plupart des auteurs. Les douleurs peuvent céder à la simple diminution de la dose et l'on voit que la grande difficulté consiste comme l'indique Maillard et Bompert à « se maintenir pour la conduite du traitement entre ces écueils : manifestations d'intolérance, reprise des accidents épileptiques... ».

En résumé, nous voyons que ces manifestations évoluent parallèlement au traitement, s'atténuent avec la suspension, durent ou s'aggravent si on le maintient ou le reprend.

Nous présentons ci-après quelques observations que nous pensons susceptibles d'étayer nos conclusions :

Obs. XXX. — *Forme arthralgique de l'épaule gauche. Evolution subaiguë.*

Mlle M. ., 43 ans, employée. Obésité. Depuis l'âge de 12 ans, crises épileptiques classiques, 4 ou 5 par an, surtout au moment des règles. Le 27 août 1931, commence à prendre du gardénal, 10 centigr. au lever et au coucher. Le 23 août 1932 une crise étant survenue, on ajoute du luminal, 5 centigr. à midi. Le 4 avril 1933, la malade se plaint d'avoir eu une nouvelle crise, et d'éprouver depuis quelque temps de violentes douleurs à l'épaule gauche. Au niveau de cette région, aucun trouble objectif. En dépit de cette arthralgie, nous portons la dose de luminal à 10 centigr. en plus des 20 centigr. de gardénal précédemment prescrits. Nous prescrivons,

en outre, un liniment composé d'acide salicylique, d'alcool et d'huile de ricin. L'arthralgie s'atténue en quelques jours, mais à partir de mars 1934 apparaît une douleur assez vive entre les épaules, survenant au réveil, et qui ne dure guère que dix minutes (CASTIN et GARDIEN) [57].

Obs. XXXI. — *Forme polyarticulaire atteignant surtout les petites articulations avec gonflement. Evolution chronique (Résumé).*

Mlle Y. ., 40 ans. Etat d'agitation maniaque, 50 centigr. de gardénal matin et soir puis 20 et 25 centigr. : main rouge, tuméfiée, douloureuse. Le traitement est continué. Le gonflement augmente, gagne le poignet droit, la main gauche, le pied droit. Douleurs des articulations.

On supprime le gardénal : les symptômes disparaissent au pied droit d'abord, puis à la main gauche et main droite (en dernier lieu) où persiste encore un léger gonflement neuf mois après (LEROY) [49].

Obs. XXXII. — *Forme polyarticulaire du membre supérieur droit avec gonflement et raideur. Evolution subaiguë (Résumé).*

Mme X., 55 ans. Le 18 nov. 20 centigr. de gardénal qu'elle prend en cachets le soir. Au début de janv. : faiblesses dans le membre supérieur droit et particulièrement dans la main.

Le 26 : raideur assez accusée de la main droite ; celle-ci est gonflée et la peau est tendue, mouvements de flexion des doigts douloureux et limités aux deux tiers environ de leur course. A la main gauche : tiraillement de la peau et sensation de chaleur nocturne. Suppression du gardénal et dans les jours qui suivent, tous ces symptômes s'atténuent pour disparaître complètement après quelques semaines (LEROY) [49].

Obs. XXXIII. — *Forme arthralgique polyarticulaire précédée d'urticaire (Extraits).*

« Mlle N ., 56 ans. Le 20 juin 1932, il est prescrit à la malade un comprimé de rutonal au lever et au coucher. Dix jours plus

tard, éruption d'urticaire. Nous remplaçons alors le rutonal par du luminal, 0 gr. 10 au lever et au coucher. Vers le 13 fév. 1934, alors que ce médicament était régulièrement continué, apparaissent de violentes douleurs dans les épaules, les bras les banches. Les douleurs des épaules sont telles qu'aucun mouvement d'élévation des membres supérieurs n'est possible. Nous remplaçons le luminal par 2 comprimés de prominal 1 au lever, 1 au coucher, en ayant soin de ne faire cette substitution que progressivement. Amélioration de l'arthralgie constatée en juin 1934 » (CASTIN et GARDIEN) [57].

Obs. XXXIV. — *Forme polyarticulaire arthralgique du côté droit avec éruption prurigineuse et légère réaction thermique (Résumé).*

Bon... Laurent. Crises comitiales : 0 gr. 40 de rutonal. Le 9^e jour : exanthème prurigineux et arthralgies du côté droit. On diminue le rutonal de 0 gr. 40 à 0 gr. 20. Tous les symptômes disparaissent (MAILLARD LÉVY et FIEHRER) [54].

Obs. XXXV — *Forme polyarticulaire atteignant les genoux et les épaules. Arthrite avec frottements et impotence fonctionnelle. Evolution aiguë tendant à la chronicité (Extraits).*

« Mme S..., 48 ans... Malaise de la ménopause... Prend régulièrement 8 à 10 centigrammes par jour de gardénal depuis un peu plus d'un an lorsqu'on la voit pour la première fois... elle raconte que depuis plusieurs mois elle a des douleurs articulaires au niveau des genoux et des épaules. Le début en a été si aigu que son médecin lui a donné pendant plusieurs semaines du salicylate de soude par voie buccale. A l'examen on constate des frottements articulaires intenses au niveau des deux genoux, où les mouvements sont douloureux, et une ankylose douloureuse des deux épaules, beaucoup plus marquée à l'épaule gauche. Le gardénal est supprimé en juin 1933 : on revoit la malade en octobre 1933... Elle ne souffre plus de ses articulations et l'on constate la disparition des signes articulaires aussi bien aux genoux qu'aux épaules » (BÉRIEL et BARBIER) [56].

Obs. XXXVI. — *Forme polyarticulaire des membres supérieurs. Arthrite des épaules avec impotence fonctionnelle. Evolution chronique (Extraits).*

« Mme G..., 52 ans... Se plaint que depuis une année elle souffre des épaules, avec début à l'épaule gauche ; cette douleur n'a cessé d'augmenter, elle est devenue intolérable, sans rémission ni jour ni nuit. Rien ne l'atténue... L'examen objectif est négatif. Il est impossible d'élever les bras au-dessus de l'horizontale, en raison de la douleur... Elle avoue prendre chaque soir, pour combattre l'insomnie, depuis avril 1932, ce qui faisait deux années, 5 centigr. de gardénal. Suppression du produit. Cinq semaines plus tard, cette double arthralgie avait à peu près complètement disparu » (CASTIN et GARDIEN) [57].

Obs. XXXVII. — *Forme monoarticulaire. Arthrite de l'épaule gauche avec atrophie musculaire. Evolution chronique (Résumé).*

M. S.... Fin 1930 : Insomnie rebelle, pour laquelle son médecin lui prescrit 10 centigrammes de gardénal tous les soirs. Octobre 1931 : Impotence du membre supérieur gauche et douleur scapulaire gauche. On trouve une arthrite de l'épaule gauche, déjà complètement bloquée, chaque mouvement du bras se transmettant intégralement à l'omoplate ; les tentatives de mobilisation sont très douloureuses, le malade ne peut mettre la main sur la tête et ne peut s'habiller seul. Cette arthrite est si importante qu'elle fait penser à des lésions déjà anciennes et l'atrophie musculaire qui frappe le deltoïde et les membres sous et sus-épineux semble confirmer cette ancienneté. On supprime le gardénal. Un an après, l'épaule gauche est complètement guérie, les mouvements sont indolores (BÉRIEL et BARBIER) [56].

Obs. XXXVIII. — *Forme monoarticulaire de l'épaule droite avec atrophie du deltoïde, et impotence fonctionnelle. Evolution vers la chronicité (Extraits).*

« M. M..., 43 ans... accès d'automatisme ambulatoire probablement comitiaux... Le 31 mars 1933 : 2 comprimés de rutonal (un

au lever, un à midi). Le 10 août 1933, M. M... se plaint de violentes douleurs à l'épaule droite, qui l'obligent à immobiliser son bras pour en éviter la recrudescence, et qui lui enlèvent tout sommeil. Objectivement, on ne constate rien d'anormal. Le 14 octobre 1933 : Atrophie assez marquée du deltoïde, sans autres troubles. Le rutonal est remplacé par du tartrate borico-potassique 4 gr. La douleur de l'épaule, qui, jusque-là, n'avait fait que s'aggraver en dépit des liniments applications chaudes et calmants divers s'atténue aussitôt et disparaît en 3 mois ne laissant que quelques adhérences articulaires dues à l'immobilisation volontaire du membre, l'atrophie elle-même n'est pour ainsi dire plus perceptible le 22 juin 1934... » (BÉRIEL et BARBIER) [56].

Obs. XXXIX. — *Forme polyarticulaire. Hydarthrose à répétition du genou gauche. Gonflement des petites articulations des doigts. Evolution chronique (Extraits).*

« Mlle X..., 24 ans... Traitement au gardénal : 10 cgr. par jour, depuis deux ans. Depuis le début de ce traitement la malade se plaint de douleurs articulaires, spécialement au niveau du genou gauche qui présente de véritables crises d'hydarthrose à répétition, a des frottements articulaires même dans l'intervalle, et a une diminution notable de ses mouvements. Il existe également du gonflement des petites articulations des doigts... On continue le gardénal : les douleurs articulaires et l'arthrite du genou droit continuent actuellement, à peu près stationnaires ». (BÉRIEL et BARBIER) [56].

Obs. XL. — *Forme hydarthrosique du genou gauche.*

B. ., traité au gardénal depuis sept ans, 0 gr. 10 par jour, est mis sans transition à 0 gr. 80. Le huitième jour, apparition des douleurs, jambe gauche. Le dixième jour, réaction articulaire du genou gauche, hydarthrose abondante, culs-de-sac distendus, jambe en demi-flexion avec grosse difficulté dans les moindres mouvements. Il conserve cette hydarthrose à son maximum pendant une semaine, puis elle diminue progressivement (MAILLARD et THOMAZI) [50].

**Obs. XLI. — *Forme polyarticulaire des petites articulations.*
*Aspect de rhumatisme déformant (Extraits).***

« Mlle C.... 35 ans. Suivie depuis douze ans pour comitialité : on lui donne 0,30 de gardénal par jour en 1922, 0,20 en 1924, 0,15 en 1925, 0,10 en 1926. Vue en décembre 1926 on constate du rhumatisme des petites articulations des doigts et des orteils, avec atrophie musculaire et aspect de myosite rhumatismale au niveau des avant-bras et des jambes. On remplace le gardénal par l'alepsal et on donne des extraits thyroïdiens en 1929, et on a l'impression que les douleurs disparaissent, mais en avril 1933, alors que la malade prend deux comprimés d'alepsal par jour, on la retrouve avec un rhumatisme déformant très accentué des deux mains, les doigts déjetés sur le bord cubital, en coup de vent » (BÉRIEL et BARBIER) [56].

**Les manifestations articulaires
dans la chrysothérapie**

Les manifestations articulaires au cours de la chrysothérapie ont été signalées par Mollard dans sa thèse, dès 1929. Forestier, en 1931, les distingue des réactions focales, car elles apparaissent, dit-il, chez des tuberculeux indemnes de toute arthropathie [59]. Ameuille et Hinault signalent des « douleurs articulaires généralement fugaces, mais plusieurs fois durables et résistant à tout traitement », dans un article intitulé : « Les accidents de l'aurothérapie dans la tuberculose pulmonaire et leur portée » [60]. Dumarest, Mollard, Lebœuf et Pavie [61] mentionnent chez les rhumatisants traités par les sels d'or des arthralgies fugaces, « qu'il faut distinguer des réactions focales caractérisées par des douleurs et une gêne plus considérable ».

En 1933, Milian publie une observation où les sels d'or, chez un malade atteint de lichen plan, amènent des manifestations articulaires [62]. Sayé [87] dans son livre « La Chrysothérapie de la Tuberculose », écrit : « On constate dans certains cas de la rachialgie ou des « attaques pseudo-rhumatismales qui envahissent tantôt les articulations, tantôt les muscles. Leur intensité est moyenne. Elles apparaissent habituellement lors des premières injections. Elles peuvent durer plusieurs semaines ».

En 1934, Tzanck, Sidi et Klotz les signalent. Hinault et Mollard en font une étude plus approfondie au cours du traitement aurique de la tuberculose.

Ces réactions rappellent par leurs caractères les accidents articulaires que nous venons d'étudier :

Les douleurs surviennent, dès les premières injections, dans les heures qui suivent (XLII) ; leur durée varie de quelques heures — 3 heures dans une observation (XLII) — à quelques semaines (Sayé). Elles sont d'intensité moyenne mais deviennent très violentes si le traitement est continué. Elles affectent en général les grosses articulations : genoux, coudes, poignets (XLII). L'aspect clinique varie : en dehors des formes arthralgiques on peut voir une forme avec gonflement, rougeur congestive des articulations (XLIII). José Dutrey a observé (XLV) deux arthrites sanocrysiniques avec hydarthrose. Hinault et Mollard signalent un cas d'arthrite de la tibio-tarsienne, mais ils croient à un accident métastatique.

Dans certains cas on a vu associées à ces accidents des

myalgies (Sayé), de la fièvre (XLIV). L'évolution est subaiguë et va de pair avec le traitement. Les douleurs cèdent quand on supprime les injections, s'accroissent quand on les continue. Hinault et Mollard écrivent : « Deux cas de pseudo-rhumatisme d'évolution subaiguë « qui naquirent pendant un traitement par la crisalbine, « s'accroirent quand on continua les injections, ces- « sèrent 15 jours après la fin du traitement et reprirent « l'année suivante quand on recourut à nouveau à la « médication ».

Il semble pour Mollard que le rhumatisme amène une évolution favorable de la tuberculose et il écrit : « L'association du rhumatisme à la tuberculose confère souvent à l'organisme un terrain assez réfractaire au développement de la tuberculose ou tout au moins de son évolution ».

Nous rapportons quelques observations que nous devons à l'obligeance de Monsieur le Docteur Mollard :

Obs. XLII. — *Forme polyarticulaire arthralgique.*

Malade atteinte d'une lésion ulcéreuse, sous-claviculaire droite, très évolutive, traitée par un pneumothorax secondairement symphysé. Persistance d'un état subfébrile et de signes sécrétoires importants, qui font discuter l'opportunité d'un traitement chirurgical.

Auparavant, un traitement aurique est essayé. La première injection (0 gr 20 d'un sel d'or huileux insoluble) est bien tolérée. La seconde injection, faite deux jours plus tard, est suivie, le soir même (6 heures après) de douleurs envahissant toutes les articulations des membres et durant trois heures. La troisième injection réveille également au bout de six heures, les mêmes douleurs

qui, cette fois, sont plus vives et durent quatre heures. La malade demande qu'on abandonne le traitement (MOLLARD) (INÉDITE).

Obs. XLIII. — *Forme polyarticulaire : coudes, genoux, poignets avec gonflement et rougeur. Evolution vers tableau comparable au syndrome de Chauffard-Still.*

Malade atteinte d'une lobite ulcéreuse droite traitée par un pneumothorax et d'un infiltrat débutant, situé vers la clavicule gauche.

Cette malade est soumise à un traitement aurique (solganal B, en suspension huileuse). A partir du 5^e gramme, chaque injection déclenche une poussée rhumatismale caractérisée par un gonflement des genoux, des coudes et des poignets qui prennent une teinte légèrement rouge, « congestive ». Le traitement est continué : la malade présente des arthralgies multiples et, bientôt, présente un tableau comparable au syndrome de Chauffard-Still (MOLLARD) (INÉDITE).

Obs. XLIV. — *Forme polyarticulaire avec réaction thermique.*

Malade âgé de trente ans, atteint d'une tuberculose subévolutive, de la région sous-apicale gauche. Expectoration légèrement bacillifère.

Le malade reçoit 0 gr. 80 de sanocrysine en 8 injections. Sa température tombe de 37°8 à 37°2. Etat général meilleur. Mais chaque injection déclenche une réaction thermique passagère et des douleurs également fugaces qui siègent à la fois dans les articulations des membres et sur tout le trajet du plexus lombo-sacré (MOLLARD) (INÉDITE).

Obs. XLV. — *Forme monoarticulaire. Arthrite avec hydarthrose. (Résumé).*

Cure sanocrysinique durant 4 à 5 mois. Les doses de 0 gr. 30 sont atteintes. A partir de ce moment douleurs dans le genou gauche amenant de l'impotence fonctionnelle. A l'examen : hydarthrose, genou en demi-flexion. La douleur n'est calmée, ni par les traitements habituels, ni par un plâtre. Au bout d'un mois et demi.

l'hydarthrose diminue ainsi que la douleur. Le malade marche. Mouvements passifs et actifs de l'articulation très limités. Un an après la douleur est peu prononcée.

A la radio : pas de lésions osseuses.

La cure sanocrysinique a été suspendue dès l'apparition de l'arthrite et n'a pas été reprise (JOSÉ DUTREY) [64].

Les manifestations articulaires dans diverses médications

Notre attention maintenant portée vers ces manifestations d'intolérance articulaire, les faits précédemment indiqués au cours de cette étude paraissant bien établis, nous ne serons pas étonnés, de découvrir, au cours d'un traitement par d'autres produits que ceux que nous venons de passer en revue, des manifestations analogues.

I. — Cocaïne

En novembre 1933, fut communiquée à la Société Médicale des Hôpitaux une observation d'un malade — d'ailleurs polyintolérant — ayant fait, durant 48 heures, des arthralgies violentes après anesthésie à la cocaïne :

Obs. XLVI. — *Forme polyarticulaire des membres supérieurs avec impotence fonctionnelle.*

« M. M. H .., infirmier, vient nous voir à l'hôpital Saint-Antoine, le 24 août, pour des phénomènes rectaux. Il présente un rétrécissement du rectum datant de 1918 et des condylomes péri-anaux volumineux. Mais l'interrogatoire du malade nous apprend un certain nombre de réactions d'intolérance médicamenteuse intéressantes à signaler.

En 1911, le malade, ayant présenté une éruption suspecte de syphilis, est traité d'abord au sirop de Gibert, puis au proto-iodure. Ce dernier médicament détermine une éruption prurigineuse et surtout un tableau de néphrite dont le malade garde un souvenir précis : il a présenté un œdème généralisé et de l'albuminurie jusqu'à 18 grammes par litre. Considéré comme un accident toxique, on arrête tout traitement et l'œdème ne tarde pas à disparaître ; l'albuminurie persiste pendant trois ans.

En 1918, il consulte le service Bensaude à la suite de troubles rectaux. On intervient localement sur un condylome, en appliquant une anesthésie à la cocaïne. Le jour même, apparaissent des phénomènes articulaires particulièrement douloureux, siégeant surtout aux membres supérieurs, et déterminant une impotence presque complète pendant quarante-huit heures.

L'année suivante, il va consulter à Saint-Louis un service de syphiligraphie. En tenant compte de ses antécédents suspects, on institue un traitement au novar, qui détermine des nausées et des poussées d'urticaire » (TZANCK, SIDI et KLOTZ) [10].

II. — Aristol

Notre maître le docteur Tzanck a publié, en novembre 1933, à la Société Médicale des Hôpitaux, une très curieuse observation de poly-sensibilisation articulaire consécutive à une application de poudre d'aristol sur une plaie :

Obs. XLVII. — *Forme polyarticulaire des genoux. Le genou droit est le siège d'un épanchement à formule inflammatoire.*

M. H..., chauffeur, est venu le 6 février 1930 à la consultation de médecine pour un aspect phlegmoneux de l'avant-bras droit, consécutif à une application de poudre d'aristol destinée à hâter la cicatrisation d'une morsure de chat. C'est le tableau d'une dermite artificielle, et l'on porte le diagnostic d'intolérance cutanée à l'aristol.

Les jours suivants, la poussée se généralise. La température est

à 38°, des douleurs apparaissent au niveau du genou droit, et, le 9 février, en même temps qu'un eczéma papulo-vésiculeux recouvre le malade, le genou droit est le siège d'un épanchement. Il est globuleux, tendu, chaud, sans ganglions de l'aine. Le 10 février, le genou gauche se prend à son tour, rendant impossible tout mouvement. Le malade est hospitalisé.

Entre temps, des examens avaient été effectués. Une prise de sang, ayant été précédée d'une courte réfrigération au chlorure d'éthyle, avait donné lieu à un vaste placard érythémato-croûteux. La simple application de leucoplaste, quelques jours après, devait donner lieu à des phénomènes identiques.

Le liquide articulaire du genou, examiné, donne les résultats suivants :

Très nombreux polynucléaires.

Un certain nombre d'éosinophiles.

Quelques cellules endothéliales en réaction macrophagique.

Très rares lymphocytes.

Cultures de vingt-quatre heures stériles.

Albumine, réaction de Rivalta fortement positive.

Cette hydarthrose bilatérale, apparue à l'acmé de la poussée eczémateuse, dure six semaines.

Le malade reste guéri pendant trois ans.

Cette année, en juillet 1933, le malade présentant une plaie, une application de leucoplaste détermine une nouvelle poussée eczémateuse. Fait intéressant à signaler : un test appliqué sur le bras demeure négatif ; puis, huit jours après, lorsque l'éruption se généralise et prend la face, ce test s'allume de lui-même.

En résumé, il s'agit d'un malade qui a manifesté à plusieurs reprises sa sensibilité aux agents les plus divers.

En pleine période d'éruption, des manifestations articulaires sont survenues, sous forme d'hydarthrose à liquide inflammatoire, et ont disparu avec la guérison de l'eczéma (TZANCK, SIDI, KLOTZ) [10].

III. — Quinine

Notre recherche dans la littérature médicale nous a permis de recueillir une observation d'un intérêt pri-

mordial, présentée par Manoussakis, sur un cas d'*idiosyncrasie quinique* et son traitement. L'auteur a constaté et incidemment noté en même temps que d'autres signes de la série « *intolérance* » tels que : éruption urticarienne, œdème, sensation d'angoisse, du gonflement articulaire. Ces phénomènes ont été très tenaces et ont disparu les derniers, après mise en jeu d'un traitement désensibilisant.

Obs. XLVIII. — *Forme avec gonflement articulaire, urticaire, œdème.*

« Le soldat Maint..., est atteint de paludisme au cours de l'été 1927 ; imparfaitement traité, il fait des accès tout l'été et périodiquement l'hiver 27-28. Ces accès étaient des plus typiques lorsque le 26 mai 1928 à 11 heures, il est pris en pleine santé d'un violent frisson ; une heure après il était couvert d'un exanthème ortié et à 15 heures il est hospitalisé pour rougeole. Nous examinons ce malade à 18 heures et nous constatons une éruption d'urticaire géante banale que nous attribuons à un comprimé de quinine pris quelques minutes avant son frisson (le malade depuis la veille n'avait absorbé que du thé le matin).

Un examen de sang pratiqué le même soir montre de nombreux schizontes à différents stades de schizogonie ; nous recommandons au malade de prendre des doses infimes de quinine (0 gr. 005 toutes les trois heures) dans le but de le désensibiliser et voici la suite des événements :

Le 28 mai, accès palustre à forme d'urticaire géante, nombreux parasites dans le sang.

Le 29 mai, apyrétique, quatre examens de sang négatifs le matin et le soir.

Le 30 mai, apyrétique, quatre examens de sang négatifs.

L'apyrexie persiste les jours suivants jusqu'au 4 juin.

Le 5 juin, violent accès palustre, nombreux parasites dans le sang ; l'accès cesse à 5 heures de l'après-midi.

Le 6 juin, nouvel accès palustre avec quelques éléments d'urti-

caire qui durent jusqu'au soir, très nombreux parasites dans le sang, la quinine est suspendue, le malade d'ailleurs, l'a refusée de lui-même.

Le 7 juin, accès pernicieux à forme d'urticaire géante et d'œdème généralisé, gonflement articulaire, angoisse extrême, dyspnée constriction de la poitrine, sensation de mort imminente.

L'accès a débuté à 7 heures du matin par de petits frissons ; à 8 heures et demie s'installe l'urticaire, débutant par un frisson très violent. Entre 11 heures moins cinq et 11 heures, l'éruption devient si concluante et ses éléments si volumineux que le malade est méconnaissable, et c'est à partir de ce moment que les phénomènes graves s'installent et s'aggravent de minute en minute. En présence de la gravité du cas, nous injectons au malade à 11 heures et quart une ampoule de colloïdase de quinine Dausse dans les veines un litre de sérum et les cardiotoniques usuels. A midi, l'exanthème commence à diminuer d'intensité, de même que les autres phénomènes ; à 13 heures un quart, il y a une légère transpiration, nous répétons l'injection de quinine ; à 15 heures il ne reste plus de cet accès grave qu'un gonflement articulaire notable et une faiblesse extrême ; à 18 heures, nous injectons à nouveau de la quinine, le malade est alors apyrétique, les accidents cutanés et articulaires ont totalement disparu. Un examen de sang révèle de nombreux parasites dans le sang.

Le 8 juin, pas d'accès ; le traitement quinique est renouvelé, quatre examens de sang révèlent encore d'assez nombreux parasites.

Le 9 juin, petit accès palustre, urticaire légère, même traitement, rares parasites dans le sang.

Le 10 juin, pas d'hématozoaires à l'examen du sang, le malade est désormais traité très régulièrement par la quinine, il ne fait plus d'accès et sort complètement guéri » (MANOUSSAKIS) [67].

IV. — Insuline

Nous avons pu retrouver également un article de Jonhson se rapportant aux arthrites provoquées par l'insuline. Il y publie une observation typique où

asthme, urticaire, coryza coïncident chez une malade dont la cuti-réaction à l'insuline est positive. La suppression du médicament amène d'ailleurs la disparition des accidents.

Obs. XLIX. — *Forme polyarticulaire précédée d'urticaire, asthme, coryza* (Extraits).

Femme de 30 ans, asthmatique, soumise à un traitement par l'insuline en raison d'un amaigrissement important consécutif à une fausse-couche. Réaction urticarienne aux injections d'insuline accompagnée de rhinite vaso-motrice et retour des crises d'asthme. Intra-dermo-réaction à l'insuline : positive. Suppression de l'insulinothérapie. L'asthme et la rhinite persistent pendant une semaine. « Deux semaines après le début des injections d'insuline et une semaine après leur suppression, la malade souffre de céphalées violentes et fait, l'après-midi une température d'environ 100° F. Cela continue quatre ou cinq jours. Deux semaines après la dernière injection d'insuline, dans le courant de la journée, la malade se plaint d'engourdissement et de douleurs dans les articulations des deux mains. Le soir, les manifestations s'étendent aux poignets, aux épaules et au cou. Les douleurs articulaires sont très pénibles cette nuit-là, mais ne s'accompagnent pas d'urticaire. De petites doses d'aspirine n'amènent qu'une très légère sédation. Le jour suivant, les articulations atteintes sont moins douloureuses ; mais dans le courant de la soirée les symptômes s'accroissent et les articulations vertébrales semblent touchées. Le 3^e jour de ces atteintes articulaires, les genoux et les chevilles sont douloureux et la température s'élève à 101° F. Les manifestations articulaires atteignent leur maximum le 4^e jour. Bien qu'aucune articulation n'apparaisse rouge ou gonflée, à aucun moment, la douleur et la sensibilité sont telles que la malade ne peut ni marcher ni se lever de son lit. Elle garde l'immobilité, pensant que chaque articulation de son corps est atteinte, tant elle ressent de souffrances à chaque tentative de mouvement. La température reste autour de 100° F. Elle n'a eu ni asthme, ni rhinite, ni urticaire, ni symptômes gastro-intestinaux durant cet épisode douloureux articu-

laire. La malade prend de l'aspirine (environ 80 grains anglais) durant le 4^e jour, avec seulement une légère diminution de ces symptômes ; mais le jour suivant, la fièvre et les symptômes articulaires commencent à se calmer sans médication nouvelle. Il est douteux que les salicylates aient été très utiles, étant donné que les douleurs articulaires de la maladie du sérum cèdent d'ordinaire à ce moment.

A la fin de la semaine (juste trois semaines après la dernière injection d'insuline) tous les symptômes avaient disparu. Durant les neuf mois suivants, la malade n'eut ni douleurs articulaires ni urticaire, bien qu'elle ait eu des accès passagers de rhinites d'ordre vaso-moteur et d'asthme bronchique tels qu'elle en avait présenté fréquemment avant l'usage de l'insuline » (JOHNSON) [66].

V. — Produits divers

Enfin, de Gennes a signalé des arthralgies, dues au chloral, au bromure, à l'antipyrine, et il ne nous paraît pas impossible de rencontrer de tels accidents thérapeutiques au cours d'un traitement chimiothérapique quel qu'il soit. Le peu d'intérêt que l'on avait jusqu'alors porté à la question fait qu'il est difficile de relever des observations intéressant tous les traitements en cours, les auteurs n'ayant vu là qu'une simple coïncidence.

PREUVES EXPÉRIMENTALES. DÉDUCTIONS

De l'ensemble des observations que nous venons d'étudier, nous pouvons déduire qu'il existe une classe importante de rhumatismes paraissant fonction de la chimiothérapie, et pouvant revêtir les formes les plus diverses : aiguës, subaiguës, chroniques.

Leur localisation est également des plus variables et peut atteindre une ou plusieurs articulations.

Nous avons noté l'existence de manifestations pararhumatismales, telles que : sciatique (XXVIII) douleurs du plexus lombo-sacré (XLIV).

Enfin des atteintes cardiaques ne nous paraissent pas impossibles (X).

A côté de ces observations dans lesquelles les malades se sont montrés sensibles à une seule substance, il existe des cas où les malades le sont à un certain nombre d'agents divers. La plupart des cas que nous avons étudiés entrent dans le premier cadre : ce sont des rhumatismes que nous pouvons appeler « *spécifiques* ». Au contraire les observations que nous allons rapporter plus loin concernent des malades qui ont réagi à plusieurs substances. C'est là une deuxième

classe de rhumatismes chimiothérapiques « *aspécifiques* » pouvant être opposée à la précédente. Nous retrouvons là, en quelque sorte, l'analogue de l'opposition des dermites artificielles traduisant l'idiosyncrasie à une seule substance et des eczémas par plurisensibilisation à des agents variés.

Voici quelques observations de malades de notre Dispensaire, destinées à éclairer la notion de ces intolérances articulaires pour des causes multiples.

Obs. L. — *Intolérance au novar et au cyanure de mercure. Forme arthralgique avec association de myalgies, prurit, érythème, zona.*

V... Jean, 36 ans. Vient consulter le 28 mars 1917 pour céphalées. A l'examen : une inégalité pupillaire très faible ; réflexes normaux, cœur normal. B. W. négatif, urines normales. Traitement par l'huile grise. On est obligé d'interrompre, les injections étant très douloureuses. Le 27 février, on commence des piqûres d'énésol. Le 9 mars : myalgies, on continue cependant les injections jusqu'au 23 mars, (12^e piqûre). Le 17 avril, on recommence l'énésol. Le 29, le malade revient avec des myalgies, qui persistent le 21 juin malgré la cessation du traitement. En juillet, il reçoit une série d'énésol et le 6 septembre se plaint de céphalées et douleurs rhumatoïdes : on découvre sur la verge un accident chancriforme avec des ganglions inguinaux. Ultra négatif. Traitement mixte (novar et Cy Hg). On fait 0 gr. 15, 0 gr. 20, 0 gr. 30 : malaises. On supprime le novar pour mettre le malade au calomel : On essaie deux injections : alors accidents érythémato-papuleux. On reprend le novar. Le 30 oct. : en cours du traitement, éruption d'éléments psoriasiformes qui s'atténuent après la 4^e piqûre de novar.

Le 16 déc., après la 7^e injection de 0 gr. 60 : (il a reçu une dose de 3 gr. 05 de novar au total) arthralgies et myalgies généralisées. Le 15 janv. 1919, on doit suspendre le traitement ; prurit généralisé persistant depuis huit jours. Le 7 février, traitement par le cyanure, le 5 mars, il se plaint de rachialgies : on continue cepen-

dant et le 26 mars, il reçoit son 20^e cyanure. Le 1^{er} avril : rachialgies intenses et multiples. Le 25 avril, on recommence le cyanure. Le 16 mai on interrompt le traitement : érythème de la face datant du début de la série. A l'examen, système nerveux normal, B. W. négatif. Deux séries successives de cyanure sans incident. Un mois après une troisième série : zona de la fesse droite. Le 24 nov. 1919, on commence une série de cyanure, on interrompt à la 9^e injection, le malade ayant de la fièvre.

On fait des séries successives de : cyanure, luargol sans incident. Le 14 janvier 1921, 0 gr. 15 de novar provoquent de la fièvre et des vomissements. On fait successivement trois séries de cyanure et une série d'énésol. Le 16 mai une seule injection de sulfar produit de la fièvre et des frissons le soir même. Ensuite sans complication, séries successives de quinby, arquéritol, muthanol. Malade toujours suivi dans le service (INÉDITE).

Obs. LI. — *Intolérance au novar, au galyl, au cyanure de mercure. Forme polyarticulaire accompagnée de malaises, eczéma, ictère.*

M... Louis, 42 ans. Vient dans le service le 5 février 1918, parce qu'il a des douleurs à caractère fulgurant et du dérobage des jambes. A l'examen, réflexes normaux. Cœur normal. Urines normales. B. W. négatif. Traitement mixte par novar et cyanure de mercure. On fait trois injections de novar de 0 gr. 20, 0,30 et 0,30 (la dernière le 4 mars). Après chaque injection : vertiges et fièvre pendant 24 heures ; également arthralgies multiples généralisées. On essaie un traitement par le galyl et le 18 mars : injection de 0 gr. 05. Le 25 mars le malade vient consulter pour arthralgies multiples survenues aussitôt après la piqûre et qui ont persisté trois jours. On fait alors 20 injections de cyanure, la dernière le 15 avril. Le 9 mai, le malade fait un ictère. Le 22 mai, on recommence le cyanure et le malade reçoit dix injections. Après cette série ; douleurs des membres inférieurs et vertiges. De décembre 1919 au 5 juin 1920, 20 injections de cyanure, sans incident. Le 15 juin : placards d'eczématisation de l'éminence thénar gauche. De septembre à novembre, 20 injections de cyanure. Le 13 avril 1921, on tente une injection de novar sous-cutanée : 0 gr. 10, ma-

laisés après la piqûre. On reprend le cyanure de mercure en août 1921. En avril 1922, nouvelle série de cyanure : ictère après la 15^e injection. Ensuite, une série de Cy Hg, sans incident, puis, successivement, curalguès, quinby, arquéritol, muthanol, sans présenter de manifestations d'intolérance (INÉDITE).

Obs. LII. — *Intolérance à tous les traitements anti-syphilitiques. Manifestations réactionnelles multiples : albuminurie, œdème, urticaire.*

T... Germaine, 32 ans. Vient consulter le 30 avril 1934 pour des céphalées matinales survenant depuis trois mois. A été traitée par dix injections de bismuth mais n'a reçu qu'une seule injection intra-veineuse de novar qui aurait déterminé un œdème considérable de la langue. Actuellement, réflexes tendineux et pupillaires abolis. B. W. positif, dans le sang et le L. C. R. On institue un traitement par douze quinby. Première injection le 30 avril. Après la piqûre : œdème marqué des mains et des pieds. L'examen des urines montre des traces d'albumine. Il en est ainsi après chaque piqûre. Le 8 mai 1934, on commence un traitement par le cyanure à la dose d'une demi-ampoule. Le 17 mai, le lendemain de la quatrième piqûre : œdème de la face. Le 19 mai, le lendemain de la cinquième : œdème des pieds. Le 24 mai, le lendemain de la sixième : œdème violacé des mains et des pieds. Trois heures après chaque injection prurit, urticaire. L'albumine persiste dans les urines à la dose d'un gramme. Le 25 mai : un 1/2 cc. de mercure. Le 28, avant la piqûre l'albumine a disparu dans les urines. On fait un demi cc. de Cy Hg. la malade a de l'urticaire et l'analyse d'urine montre, au tube d'Esbach, 0 gr. 50 d'albumine. Le 11 juin 1934, on fait, dilué dans 2 cc. d'eau une injection de 1/4 cc. de Cy Hg : apparition dans l'après-midi, de douleurs vives siégeant au genou droit, aux épaules et aux articulations digitales. Le lendemain l'albumine augmente et atteint 0 gr. 50 ; malaises, frissons. Le 12 juin on pratique une injection intra-veineuse de 1 cgr. de novar dans un cc. d'eau. Elle est bien supportée. Le 13 juin, on fait une injection de deux cgr. de novar le soir à six heures. A dix heures, soit quatre heures après : urticaire, œdème des membres et des paupières. Les urines contiennent deux grammes d'albumine.

mine. Le dosage de l'urée sanguine donne 0 gr. 30. Le 18 juin, on fait un 1/4 de cc. de Cy Hg : la céphalée persiste, œdème des membres. La tension artérielle est à 18/9. Le 19 juin la céphalée a diminué et le taux d'albumine est à un gramme. La malade souffre de douleurs très vives aux genoux et aux articulations digitales. L'albumine dans les urines est de 0 gr. 50. Le 20 juin on fait un 1/4 de cc. de Cy Hg, dilué dans deux cc. d'eau distillée. Le 22, on répète la même injection : œdème des paupières, un gramme d'albumine dans les urines, arthralgies aux genoux. On ordonne des cachets d'hyposulfite de soude. Le 2 juillet 1934 les douleurs articulaires ont cédé, les urines ne contiennent plus d'albumine ; on tente de faire une série de sulfar et on pratique une injection de 0.02. Après la piqure : œdème considérable des jambes. Le 6 juillet, les urines contiennent des traces d'albumine. Le 11 juillet la céphalée persistant on fait un quart de cc. de Cy Hg dilué et on répète l'injection les 13, 16, 23 et 30. En même temps : deux « autohème ». Les urines contiennent toujours de l'albumine. On arrête le traitement. Tous les troubles disparaissent : pas d'urticaire, la céphalée s'amende. La malade part à la campagne. Le 10 oct., réapparition de la céphalée et le 18 la malade revient consulter. B. W. négatif. Urée sanguine : 0 gr. 23. Les urines ne contiennent pas d'albumine. La tension artérielle est à 16/9. Le 18 oct. 1934 : injection de 1/4 cc. de lait : la malade a une céphalée violente. Le 20 oct. 1934 : B. W. négatif. L'examen des urines ne montre pas d'albumine. On ordonne à la malade une solution d'iodure de K par voie buccale et on fait 1/4 de cc. de Cy Hg dilué. Après la piqure : vomissements, frissons, œdème des paupières. Urines normales. Le 24 oct. 1934 injection de 1/4 de cc. de Cy Hg dilué : douleurs articulaires ; les urines contiennent un gramme d'albumine. Le 2 nov., elle revient consulter : sa céphalée a cédé et ses urines ne contiennent pas d'albumine. La malade ne souffrant plus de sa céphalée ne revient que le 18 mars 1935. Son B. W. est positif (INÉDITE).

Obs. LIII. — Intolérance au quinby et à l'arquéritol Forme arthralgique polyarticulaire.

M... Guillaume. Consulte le 23 nov. 1922 pour un chancre. B. W. :

positif. On fait successivement 2 séries de quinby et 2 séries de novar : la dernière en déc. 1923. En janv. 1924, après une nouvelle série de quinby : douleurs lombaires. Urines : pas d'albumine. B. W. : négatif. Une série d'arquéritol est bien tolérée. Injections de quinby en juillet 1924 : douleurs articulaires dans les membres supérieurs avec rachialgies et courbatures généralisées. Successivement arquéritol et iodaseptine. Le 25 fév. 1928 : rachialgies très intenses avec arthralgies violentes et céphalées. Rien à l'examen. Des séries de muthanol sont bien supportées, sauf en juin 1929 où des injections de ce produit amènent des douleurs dans les membres. La suppression du traitement produit une amélioration très nette. A nouveau : muthanol. La courbature reprend. Successivement : Acétylarsan, arquéritol, quinby, sans amener de complication (INÉDITE).

*
* *

Quelles preuves pouvons-nous fournir du rapport qui existe entre les manifestations rhumatismales et les divers agents chimiothérapiques ?

I. — Epreuves négatives

On aurait aimé révéler la sensibilité de ces sujets aux substances les plus diverses au moyen de l'étude des divers tests d'hypersensibilité. Nous avons pratiqué des cuti-réactions chez les sujets sensibles à différentes substances sans jamais obtenir de réactions positives en dehors des cas où les malades avaient présenté d'autres manifestations cutanées (érythrodermie, par exemple), capables d'expliquer ces réactions positives. D'ailleurs ce n'est pas la réaction immédiate — sous forme de papule urticarienne — qui a été obtenue en pareil cas,

mais un érythème tardif avec infiltration légère à la suite d'intra-dermo-réaction.

De même, les épreuves portant, non plus sur les tissus, mais sur les humeurs, sont restées négatives :

L'anaphylaxie passive a été négative dans les 3 cas où nous l'avons pratiquée.

L'épreuve de Prausnitz-Kustner est restée négative chez les 2 malades où nous l'avons faite.

La recherche de la *substance d'Oriel* que nous avons pratiquée sur un grand nombre de malades dont 3 présentaient des manifestations articulaires ne nous a pas permis de retrouver les réactions spécifiques décrites par certains auteurs.

II. — Epreuves positives

Par contre dans de très nombreuses observations la reprise du traitement a donné lieu à des manifestations rhumatismales. Cette thérapeutique a pris la signification d'une véritable épreuve expérimentale qui démontre à la fois et la sensibilité du sujet à cette substance et l'infidélité des tests cutanés ou humoraux qui, eux, restent négatifs en pareilles circonstances.

La notion de rhumatismes *aspécifiques* que nous venons de mettre en valeur dans les précédentes observations, met en évidence la possibilité pour certains malades sensibles à des agents variés de réagir expérimentalement à ces mêmes agents.

PATHOGÉNIE

Quelle place revient, dans la pathogénie, à ces rhumatismes ? Telle est la question qui se pose maintenant. Nous ne pouvons les situer qu'à côté du rhumatisme articulaire aigu et des pseudo-rhumatismes infectieux ; aussi ne saurait-on les interpréter qu'en fonction de ces derniers et non pas isolément.

I. — Conception infectieuse des rhumatismes en général et du rhumatisme chimiothérapique en particulier

La nature infectieuse du rhumatisme paraît actuellement communément admise.

Le *rhumatisme articulaire aigu*, forme la mieux individualisée des manifestations rhumatismales, est l'affection dont la nature infectieuse semble la plus certaine. Tout — en clinique — plaide en faveur d'une telle conception : l'angine du début, l'hyperthermie, l'état général, l'anémie si marquée, les complications à distance, l'endopéricardite dont Grenet dit qu'elle « porte tous les stigmates anatomiques de l'infection », la pleurésie, l'albuminurie, toute l'allure clinique en un mot rapproche la maladie de Bouillaud des autres

maladies infectieuses. Les cas de contagion signalés par Mautle, Thoresen et Ch. Fiessinger et plus récemment par Grenet, Andrieu, viennent s'inscrire en faveur de cette doctrine. Aussi Widal et May pouvaient écrire en 1924 que, même en l'absence de la sanction bactériologique, la nature parasitaire de la polyarthrite fébrile doit être considérée aujourd'hui comme hors de conteste.

Les pseudo-rhumatismes infectieux partagent la même étiologie infectieuse. Elle est évidente dans les arthrites infectieuses, nettement purulentes où l'on trouve le germe de l'infection causale. Elle est classique, pour ces pseudo-rhumatismes infectieux que Bouchard isolait en 1885 et qui, cliniquement, rappellent tant le rhumatisme articulaire aigu par leurs manifestations articulaires multiples, transitoires, curables, parfois par leur sensibilité au salicylate (Bezançon et M. P. Weil) et aussi par la stérilité du liquide retiré par ponction. Toutes « les maladies infectieuses » écrit Bourcy dans sa thèse de 1883, « peuvent présenter parmi leurs manifestations contingentes des déterminations articulaires relevant de l'infection générale de l'économie ».

Les rhumatismes de la chimiothérapie, si voisins cliniquement des uns et des autres, ne semblent pas échapper à la règle commune et il est logique de voir dans leurs manifestations un effet de la même cause générale d'infection. Leur survenue au cours des traitements chimiothérapiques peut s'expliquer assez aisément. On peut admettre que sous l'influence de la médication mise en œuvre, des germes microbiens restés

jusque-là à l'état saprophyte voient leur virulence s'exalter. Ils essaient dans l'économie et ainsi serait déclenchée la poussée de rhumatisme chimiothérapique. Cette conception, on le voit, n'a rien de personnel aux rhumatismes que nous étudions. Elle a été appliquée à bien d'autres processus morbides. Pour ne citer qu'un exemple, choisi dans le cadre de notre étude, on sait que le rhumatisme scarlatin — déjà depuis Mautle, et plus récemment Gallavardin et Grenet — est considéré comme un rhumatisme articulaire aigu véritable, « sorti » ou déclanché par la scarlatine. On reconnaît là, la théorie du *Biotropisme*. Elle pourrait expliquer la genèse du rhumatisme chimiothérapique, rhumatisme infectieux.

On doit reconnaître que la théorie infectieuse du rhumatisme chimiothérapique est passible de bien des critiques. Elle se heurte déjà à des faits d'observation clinique. Comment concilier l'idée d'une origine infectieuse avec la précocité remarquable d'apparition des manifestations articulaires. On les voit survenir quelques heures après l'injection, quelquefois même pendant ou immédiatement après l'injection. Ce n'est pas là la manière de l'infection, qui nécessite de longues heures, voire même de nombreuses journées d'incubation. D'autre part, ces accidents articulaires coïncident souvent avec des manifestations dont la nature infectieuse est rien moins que prouvée. Les observations ne se comptent pas où l'on voit le rhumatisme apparaître en même temps qu'un urticaire, être précédé ou suivi par lui. D'autres fois, ce sont des rashes éruptifs, des éry-

thèmes, de l'œdème de Quincke qui font cortège à la fluxion articulaire et en font discuter la nature. Enfin, et c'est là un fait important à souligner, nous avons vu survenir des poussées rhumatismales chez des syphilitiques, des tuberculeux, des sujets normaux, jamais de germe microbien n'a pu être mis en évidence.

Dans ces conditions, une autre théorie peut être défendue, nous voulons parler de la conception non infectieuse des rhumatismes de la chimiothérapie.

II. — Conception non infectieuse

Depuis longtemps déjà, les lacunes de la théorie infectieuse avaient frappé les auteurs, et l'on s'était efforcé de trouver une explication pathogénique à ces pseudorhumatismes infectieux, aux confins desquels apparaissent, dans une zone indécise, les rhumatismes chroniques, et qu'une discrimination plus franche devrait séparer des arthrites infectieuses.

Nombreuses ont été les théories proposées. Nous ne rappellerons que les principales. L'*appareil hépatobiliaire* avait déjà été mis en cause par Gilbert et Fournier, qui décrivirent le rhumatisme biliaire. Weissembach distingue récemment un rhumatisme infectieux biliaire par angiocholécystite, un rhumatisme colloïdo-clasique par insuffisance de la fonction protéopexique, un rhumatisme goutteux par perturbation dysendocrinienne. Le *rein* était tenu par Lancereaux pour responsable de certains rhumatismes. Le taux de l'uricémie et la valeur qu'il convient de lui attribuer dans la différenciation de la goutte et du rhumatisme est encore très

discuté. Mais ce sont surtout les *glandes endocrines* qui furent incriminées en ces dernières années. Les *ovaires*, pour certains auteurs, joueraient un rôle prépondérant (Mouriquand, Lauber). Les troubles de la *fonction thyroïdienne* (L. Lévy, Sergent) ont amené les auteurs à distinguer les rhumatismes hypothyroïdiens de la ménopause des rhumatismes hyperthyroïdiens des basedowiens. En ces derniers temps, la *parathyroïde* put paraître jouer un rôle de premier plan, à la suite des faits rapportés par Oppel, Leriche, Yung, Welti, mais l'inconstance des résultats opératoires, la durée toute relative des résultats favorables ont quelque peu modéré les espoirs qu'une telle conception avait pu faire naître. Si le métabolisme du calcium peut être troublé dans le rhumatisme, il n'apparaît pas que les méthodes actuelles soient suffisantes pour en déceler les modifications. La surrénale ou plutôt la *cortico-surrénale* pourrait par des perturbations fonctionnelles provoquer des manifestations articulaires. En fait ces épisodes articulaires ne présentent aucun caractère spécifique et nous ne pouvons que souscrire à l'opinion de Marañon pour qui les perturbations endocriniennes n'ont d'autre influence que celle de constituer un terrain favorable aux causes rhumatogènes habituelles.

Par contre, l'intervention du système *sympathique* apparaît des plus vraisemblables dans le déclenchement de ces manifestations articulaires, dont nous avons déjà souligné le caractère brutal, transitoire, l'évolution rapidement extensible et non moins brusquement résolutive. On a noté l'association au rhumatisme d'acrocy-

nose, de vitiligo, de troubles du système capillaire, la tendance de ces malades — des femmes le plus souvent — aux migraines, à l'urticaire (Bezançon). Ce rôle expliquerait pour Merklen, l'action des bains thermaux sur la trophicité, le tonus musculaire. La conception d'un rhumatisme vaso-moteur, brillamment exposée par May, à propos des rhumatismes chroniques pourrait être étendue à ces variétés de rhumatisme, comme elle joue probablement dans la genèse des rhumatismes protéiniques de Bezançon et M. P. Weil.

Mais tous ces facteurs, si intéressants qu'ils soient n'apparaissent que dans le mécanisme physio-pathologique qui engendre ces troubles articulaires. Ce sont autant de facteurs pathogéniques qui jouent, l'origine du rhumatisme étant infectieuse ou non. En les énumérant, nous avons passé en revue les divers chaînons possibles d'une même chaîne pathogénique. Il semble bien que les rhumatismes de la chimiothérapie ne font pas exception.

Il convient d'aller plus loin et de poser le problème sous son véritable jour : *les accidents articulaires tiennent-ils à la cause qui en détermine l'apparition, dépendent-ils au contraire du sujet — la cause n'étant que déclanchante — ce qui expliquerait leur apparition sous l'effet de facteurs si divers ?*

En ce qui concerne les rhumatismes de la chimiothérapie, le problème se ramène à considérer les accidents : soit comme des accidents toxiques, dépendant de causes externes, soit comme des manifestations personnelles dépendant des intolérances individuelles.

La notion d'*intoxication* présente — comme notre maître Tzanck l'a montré — un certain nombre de caractères propres : elle suppose au point de vue étiologique une dose toxique identique pour tous les individus, des effets proportionnels à la dose ingérée ou injectée, des effets qui sont toujours les mêmes avec certains produits ; enfin, la lésion peut être destructive. En un mot les accidents portent l'*empreinte de la cause*. On ne retrouve rien de semblable dans nos observations. Les seuils toxiques n'ont jamais été atteints. Les accidents articulaires sont survenus indifféremment avec des doses fortes et des doses faibles. Par contre, certains de nos malades ont supporté des doses considérables. Un produit antérieurement bien supporté a ultérieurement provoqué des phénomènes articulaires et inversement. Enfin les troubles ont été spontanément résolutifs. En un mot, les accidents ont été aussi variables dans leurs aspects que dans les causes qui les ont provoqués. Les rhumatismes chimiothérapiques ne relèvent donc pas d'une intoxication.

Ils se présentent comme autant de manifestations *personnelles* propres à chaque individu. Des *intolérances individuelles*, elles ont tous les caractères. L'association au rhumatisme de phénomènes qui dénotent indiscutablement la sensibilisation du sujet tels que : urticaire, œdème de Quincke, l'apparition chez un sujet de rhumatismes identiques au cours des traitements les plus divers, la possibilité de poursuivre parfois sans dommage le traitement — alors que de petites doses avaient provoqué des réactions articulaires — tendent à

prouver notre hypothèse. D'ailleurs, ce qui met le plus en valeur la notion d'*intolérance articulaire*, c'est le fait de pouvoir — chez certains malades au moins — reproduire pour ainsi dire, expérimentalement, la réaction articulaire *chaque fois qu'on atteint une certaine dose propre à chaque malade* (II-XIX). Ainsi les rhumatismes de la chimiothérapie nous paraissent avoir la même signification que les autres intolérances organiques ou tissulaires. Ils sont voisins, sinon identiques aux *pseudo-rhumatismes infectieux* dont ils partagent la pathogénie. Par ailleurs, devant le caractère aigu, la symptomatologie fugitive, la brusque apparition des *rhumatismes protéiniques*, il est permis de se demander si ces manifestations articulaires ne pourraient pas prendre place à côté des intolérances chimiothérapiques.

Dès lors le dogme de la *maladie de Bouillaud* ne se trouve-t-il pas lui-même atteint ? Nous avons vu que les caractères qui permettent de séparer la maladie de Bouillaud des rhumatismes pseudo-infectieux sont : l'existence de manifestations cardiaques, l'allure clinique fébrile, les quelques cas de contagion, l'action du salicylate.

Nous ne méconnaissons pas la très grande valeur de l'*élément cardiopathique* dans la maladie de Bouillaud. Il est cependant intéressant de constater que des cas de rhumatisme articulaire et cardiaque post-sérothérapique ont été signalés [88] par J. Hubert. Les lésions cardiaques du rhumatisme articulaire aigu ne témoignent d'ailleurs, comme tendent à le prouver les travaux de

Klinge, Aschoff, que d'un état de sursensibilité qu'on retrouve (aussi bien dans les articulations que dans le tissu cellulaire sous-cutané) ailleurs dans l'économie.

L'allure clinique fébrile ne peut être considérée comme une preuve absolue d'infection. Il n'est pas besoin de rappeler que les manifestations *inflammatoires* (température élevée, hyperfibrinose sanguine, réaction de sédimentation accélérée) ne signifient pas fatalement manifestations *infectieuses*. Il ne viendra à personne l'idée de soutenir la nature infectieuse de la goutte sous prétexte que les crises aiguës qu'elle revêt sont fébriles.

La notion de *contagion* repose sur quelques observations auxquelles les auteurs eux-mêmes n'attachent pas une valeur absolument démonstrative.

Quant à l'influence du *salicylate*, si certains auteurs avec Lutembacher, Grenet restent attachés à la conception de son action spécifique, la plupart reconnaissent avec Bezangon et M. P. Weil qu'il s'agit d'une médication purement anti-réactionnelle, anti-allergique, anti-fluxionnaire, ayant une action presque identique sur des états en apparence différents. Rappelons, à ce propos, que le Professeur Vincent a préconisé récemment le salicylate de soude comme anti-choc et que Guibal l'employait dans l'asthme.

Enfin, les faits expérimentaux de Klinge, bien étudiés par Duvoir, E. Pichon, Mlle de Cursay, rendent également des plus plausibles, l'hypothèse de la nature non infectieuse du rhumatisme articulaire aigu.

On pourrait alors formuler la notion d'ensemble sui-

vante : toutes les manifestations rhumatismales sont réactionnelles ; les causes déclanchantes (agissant comme autant de réactogènes) peuvent être protéiniques, chimiques, physiques, traumatiques, microbiennes. Elles déterminent l'apparition de rhumatisme « pseudo-infectieux ». Il est possible même que la maladie de Bouillaud soit due à un virus jouant le rôle de réactogène spécifique comme le veulent Duvoir et Pichen.

On conçoit dès lors l'unité du problème et l'explication très simple des rhumatismes chimiothérapiques.

CONCLUSIONS

I. — Si, par poussées rhumatismales, en entend des manifestations articulaires, inflammatoires, d'intensités diverses et de traductions cliniques très variées, on peut considérer comme établi que des « poussées rhumatismales » peuvent succéder à l'action de substances multiples (médicamenteuses, protéïniques, alimentaires ou non) jouant le rôle de *réactogènes*.

II. — En nous limitant ici aux seules manifestations rhumatismales, consécutives aux médications les plus variées (*rhumatisme chimiothérapique*), l'étude de nombreuses observations, intéressant diverses substances reconnues nocives, nous amène à constater que, cliniquement, aucune de ces substances ne confère une individualité propre à la poussée rhumatismale qu'elle déclanche.

III. — Les rhumatismes de la chimiothérapie se présentent comme des poussées inflammatoires (caractères fluxionnaires, rougeur, chaleur, œdème, douleur). Elles peuvent s'accompagner de manifestations fébriles.

Leur allure clinique est celle décrite sous le nom de « pseudo-rhumatisme infectieux ». Cependant, dans certains cas la précocité de l'apparition démontre que ces états peuvent être indépendants de toute infection. D'ailleurs leur analogie est tout aussi frappante avec les rhumatismes de la sérothérapie.

IV. — Si les rhumatismes de la chimiothérapie sont manifestement inflammatoires, leur nature infectieuse n'est rien moins que démontrée.

En effet :

- aucun cas de contamination ;
- aucun germe microbien, hors les cas où il existait un germe infectieux préalable ;
- évolution le plus souvent résolutive et n'aboutissant jamais à la suppuration.

V. — Un grand nombre d'arguments souligne la *nature réactionnelle* de ces manifestations (qu'il s'agisse d'anaphylaxie, d'allergie, d'hypersensibilité, d'idiosyncrasie, d'intolérance, etc...).

En effet, ces manifestations peuvent :

- être identiques pour les réactogènes les plus variés et présenter pour un même réactogène des types cliniques différents ;
- s'observer chez des sujets présentant simultanément ou ultérieurement des réactions de même signification (urticaire, érythèmes, crises nitritoïdes, etc...) ;

- apparaître avec des doses minimales de substances antérieurement supportées à forte dose, et inversement ;
- réapparaître expérimentalement avec une dose minimale.

Tous ces signes distinguent également ces rhumatismes médicamenteux de l'intoxication et de l'infection.

VI. — Ces considérations nous permettent de les identifier avec les rhumatismes protéiniques et de les englober dans la classe des *intolérances rhumatismales*. Par là, on rejoint la tendance moderne qui tend à mettre en relief la notion d'*intolérance individuelle* dans le R. A. A.

VII. — Comme dans les autres manifestations individuelles, on peut, pour les rhumatismes de la chimiothérapie, distinguer d'après le rôle relatif du facteur externe et la sensibilité de l'organisme :

- des rhumatismes chimiothérapiques *spécifiques*, ne s'observant chez un sujet qu'avec une seule substance ;
- des rhumatismes chimiothérapiques *aspécifiques*, s'observant chez des sujets avec les substances les plus variées.

On rejoint ainsi une classe de rhumatismes sortant de notre cadre, puisque nous n'avons en vue que les seules manifestations de la chimiothérapie. Ce sont des mani-

festations très comparables, se présentant comme « maladies essentielles » indépendamment de toute sommation externe. Ce serait pour nous, la place qu'occupe la *maladie de Bouillaud* vis-à-vis des rhumatismes chimiothérapiques, dont nous avons tenté après Tzanck, Sidi et Klotz, de prouver l'autonomie.

Vu le Doyen,
ROUSSY.

Vu le Président,
TANON.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

1. BEZANÇON et M. P. WEIL. — Monde médical, 15 septembre 1927.

2. BEZANÇON et JACQUELIN. — Fièvre alimentaire et manifestations articulaires chez un ancien rhumatisant gastro-entérostomisé (*Bull. de l'Acad. de méd.*, 6 février 1923).

3. PAVIOT, LAGÈZE et NAUSSAC. — Les arthropathies protéiniques, en particulier celles d'origine alimentaire (*Journ. méd. de Lyon*, 20 janvier 1933).

Les arthropathies protéiniques (*Gaz. des Hôp.*, 27 février 1932, p^o 299).

4. TZANCK, SIDI et KLOTZ. — Les intolérances articulaires (*Sem. des Hôp. de Paris*, 15 février 1934).

5. RICHET et DUBLINEAU. — Le purpura rhumatoïde anaphylactique (*Journ. méd. Français*, mai 1930).

6. P. L. VIOLLE. — Arthropathies protéiniques (*Ann. méd. de Vittel*, 1931, n^o 2).

7. NIEL. — Etude clinique et thérapeutique de quelques cas de rhumatismes chroniques (*Thèse de Paris*, 1925).

8. BEZANÇON et M. P. WEIL. — Les manifestations articulaires de la maladie du sérum et les arthropathies protéiniques (*Monde méd.*, 15 septembre 1927, p. 809).

9. M. P. WEIL. — Arthralgie goutteuse (*Presse médicale*, 25 juillet 1924).

10. TZANCK, SIDI et KLOTZ. — (in Boursat, *Thèse de Paris*, 1934. Obs. XXIII, p. 93).

11. RATHERY et DOUBROW — Rhumatisme hyperergique chez un tuberculeux pulmonaire (*Bull. et mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, 12 janvier 1934).

12. BEZANÇON, M. P. WEIL, DELARUE et OUMANSKY. — *Soc. méd. des Hôp.*, 17 avril 1931.

13. BEZANÇON et André JACQUELIN. — Polyarthrite aiguë d'allure rhumatismale avec iritis chez un tuberculeux présentant une sensibilité extrême à la tuberculine (*Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 20 avril 1928).

14. GATÉ et DUPASQUIER. — *Journ. méd. de Lyon*, 20 mars 1922.

15. MICHON. — *Soc. méd. des Hôp. de Lyon*, 1925.

16. GRAVIER. — *Soc. méd. des Hôp. de Lyon*, 1925.

17. SÉZARY, HOROWITZ et RIVOIRE. — *Bull. et mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, 18 mai 1931.

18. TIXIER et TROISIER. — Arthropathies autotoxiques dans un cas d'hémoglobinurie paroxystique (*Gaz. des Hôp.*, 1909, p. 1795).

19. PIC et DURAND. — Accidents toxiques (Anaphylactiques et sériques) au cours de la résorption rapide d'un épanchement pleural (*Lyon médical*, 5 avril 1914).

20. P. E. WEIL — *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 6 novembre 1931.

21. BEZANÇON et DE JONG. — Accidents rhumatoïdes avec leucopénie, éosinophilie et albuminurie au décours d'une pleuro-tuberculose primitive, etc.. (*Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 19 octobre 1909).

22. GOUGET et MOREAU. — Accidents rhumatoïdes au cours de résorption d'œdèmes (*Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 11 octobre 1912, p. 290).

23. BEZANÇON, M. P. WEIL et DE GENNES. — *Presse méd.*, 1921, p. 366.

24. BEZANÇON, M. P. WEIL et DE GENNES. — Fièvre et arthropathies consécutives aux thoracentèses chez un ancien

goutteux atteint de pleurésie (*Bull. de l'Acad. de méd.*, 6 février 1923).

25. CORDIER. — Phénomènes de choc en pathologie pleurale (*Journ. méd. de Lyon*, 1922, p. 633).

26. M. P. WEIL. — *Presse méd.*, 25 juillet 1924.

27. VAUBEL. — La sursensibilité du tissu conjonctif aux albumines. Pathologie. Vol. 89, pp. 375-418 (*Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen*).

28. MOULONGUET et MIHAILESCO. — *Presse méd.*, 2 avril 1930.

29. M. P. WEIL et LANGLOIS. — Maladies de la nutrition (*Monde médical*, 1-15 mars 1933).

30. GOUGEROT. — Crises nitritoïdes viscérales par injections intra-veineuses de 914 (*Paris méd.*, 13 mai 1922).

31. GOUGEROT, BARTHÉLEMY et THIROLOIX. — Mitralite rhumatismale biotropique du 7^e jour (*Bull. de la Soc. franç. de Derm. et de Syph.*, février 1929).

32. TZANCK et SIDI. — Les intolérances articulaires (*Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 3 novembre 1933, n° 27).

33. HARTTUNG. — *Med. Klin.*, 1909, n° 27, p. 997

34. HUDELO et RABUT. — De quelques accidents de la bismuthothérapie (*Bull. Soc. fr. de dermat. et de syph.*, 8 juin 1930).

35. KUNITZKY. — *Deutsche med. Wochen.*, 1918, n° 34, p. 939.

36. LESSER. — *Lehrb. d. Haut. und Geschlechts Krankh*

37. FUSCHS. — *Zbl. Haut. Krkh*, 1923, Bd. 7.

38. KERL. — *Handb. Haut. u. Geschlechts Krkh.*, Bd. 18.

39. SZANDICZ. — *Wien. Klin. Wschr.*, 1926, n° 26.

40. WOLF. — *Dermat. Z.*, 1925, Bd. 45.

41. KUNITZKY et FUCHS. — *Arch. f. Derm.*, 1922, Bd. 138.

42. WISOCKI. — *Arch. f. Derm. u. Syphilis*, Bd. 107, S. 305.

43. SCHMANS. — *Patholog. Anatomie*.

44. WIEDMAN. — *Dermat. Wchnschr.*, 1^{er} août 1931.

45. RODIN, WIEN. — *Klin. Wchnschr.*, 10 juin 1932.

46. DESTEFANO et AGUIRRE. — *Semana medica*, 17 février 1928.

47. ARNAULT TZANCK. — Immunité. Intolérance. Biophylaxie (Paris, Masson, 1932).

48. MAILLARD et RENARD. — Rhumatismes barbituriques (*Presse méd.*, 11 mars 1926).

49. LEROY. — Gardénalisme subaigu (*Journal de Neurol. et de Psychiatrie*, mai 1926).

50. MAILLARD et THOMAZI. — Douleurs causées par les barbituriques (*Presse méd.*, 10 juin 1931).

51. PAGNIEZ. — L'épilepsie. Conception actuelle sur sa pathogénie, son traitement (p. 169, Masson 1929).

52. MAILLARD et BOMPART. — Traitement moderne de l'épilepsie, p. 5. (Editions L. N. R., 1931).

53. RIMBAUD. — *Précis de Neurologie*, 1933, p. 408.

54. MAILLARD, G. LÉVY et Mlle FIEHRER. — Les éruptions dues aux dérivés barbituriques en particulier au cours du traitement de l'épilepsie (*Monde méd.*, 1^{er} février 1933).

55. FLANDIN, JOLY et J. BERNARD. — Intoxication par les somnifères (Intoxication barbiturique) (Doin 1934).

56. BÉRIEL et BARBIER. — Rhumatisme gardénalique (*Presse méd.*, 13 janvier 1934 et *Lyon méd.*, 21 janvier 1934).

57. CASTIN et GARDIEN. — Arthralgies et myalgies barbituriques (*Presse méd.*, 30 octobre 1934).

58. MOLLARD. — Les sels d'or dans le traitement de la tuberculose pulmonaire (*Thèse Paris*, 1929).

59. FORESTIER. — Rhumatismes polyarticulaires de l'adulte et leur traitement par les sels organiques d'or (*Presse méd.*, 20 mai 1931).

60. AMEUILLE et V. HINAULT. — Les accidents de l'aurothérapie dans la tuberculose pulmonaire et leur portée (*Paris méd.*, 9 janvier 1932).

61. DUMAREST, MOLLARD, LEBŒUF et PAVIE. — Intoxication, biotropisme, intolérance au cours des accidents de la chrysothérapie (*Journal de méd. et chir.*, 25 avril 1932).

62. MILIAN. — *Bull. Soc. fr. de Derm. et de Syph.*, novembre 1933.

63. HINAULT et MOLLARD. — Traitement aurique de la tuberculose (Masson 1934).

64. J. DUTREY. — Arthrite sanocrysinique (*Prensa med. Arg.*, 10 avril 1932, n° 31, p. 502).

65. TZANCK. — *Soc. méd. des Hôp.*, 3 novembre 1933.

66. A. S. JOHNSON. — *New England. J. med. de Boston*, CCXI, 16 août 1934, p. 321.

67. MANOUSSAKIS. — Idiosyncrasie quinique et son traitement (*Paris méd.*, 30 janvier 1932).

68. TZANCK. — *Soc. méd. des Hôp.*, novembre 1933.

69. BEZANÇON, M. P. WEIL, DE GENNES. — Arthrites protéiniques (*Presse méd.*, 26 avril 1924).

70. F. BEZANÇON. — L'orientation de la question actuelle du rhumatisme articulaire aigu (*Acta rheumatologica*, n° 15, décembre 1932).

71. SWIFT. — *Journal of American medical Association*, t. XCII, p. 2074, 22 juin 1929.

72. F. KLINGE. — 1° La sursensibilité des articulations aux albumines (*Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie*, vol. fasc. 1, 1929).

2° Recherches expérimentales sur la sensibilité tissulaire des articulations (*Verhandlungen der Deutschen pathologischen gesellschaft*, 24^e session, Vienne 4-6 avril 1929).

3° Réalisation expérimentale de l'arthrite déformante (*Ibid.*, 26^e session, Munich, 9-11 avril 1931).

73. VAUBEL. — La sursensibilité du tissu conjonctif aux albumines (*Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie*, vol. 89, pp. 375-418).

74. CHINI. — 1^e *Boll. d. Soc. ital. di biol. sper.*, juin 1931, p. 469-471 ;

2^e Arthrites allergiques (*Boll. d. Soc. ital. di Biol. Sper.* mai 1931, p. 415).

3^e *Boll. d'Ist. della serothérapie milanèse*, sep. 1933, p. 657.

75. PICHON, DUVOIR et Mlle DE CURSAY. — Sur les rapports

de la maladie de Bouillaud et des processus biopathologiques de sursensibilité (*Revue du Rhumatisme*, février 1935).

76. TZANCK et KLOTZ. — Maladie de Bouillaud et pseudo-rhumatismes infectieux ou rhumatismes pseudo-infectieux (*Revue du Rhumatisme*, avril 1935).

77. TZANCK, SIDI et BOURSAT. — Les roséoles infectieuses et les roséoles d'intolérances (*Gaz. Méd. de France*, n° 7, 1933).

78. TZANCK et SIDI. — L'Erythrodermie. Intolérance cutanée (*Bull. Soc. Fr. D. et Syph.*, février 1933, n° 2).

80. TZANCK. — 1^o Discussion à la *Société Fr. de Dermat.*, novembre 1927 ;

2^e *Rapport à l'Acad. de Méd.*, 24 mai 1927 ;

3^e *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1^{er} et 15 février 1935.

81. TZANCK et DREYFUS. — Intolérance et dystrophie endothélio-plasmatique (*Presse Méd.*, 6 août 1932).

82 RICHET fils, TZANCK et COUDER. — La néphrite anaphylactique existe-t-elle ? (*Journ. Méd. Fr.*, mai 1930).

83. TZANCK. — Les néphrites anaphylactiques (Intolérances rénales) (*Soc. Méd. des Hôp.*, 5 juin 1931).

84. TZANCK et OUMANSKY. — Allergie (*Presse Méd.*, n° 34, 29 avril 1933)

85. Edouard PICHON. — Le Rhumatisme cardiaque évolutif et son traitement (*Thèse de Paris*, 1924, Librairie Arnette).

86. HUBER J. — Rhumatisme articulaire aigu et sérothérapie (*Bull. Soc. Péd. Paris*, décembre 1933, p. 500).

87. L. SAYÉ. — Crisoterapia de la Tuberculosis, 1933 (Salvat, Edit, Barcelone).

88. HUBER J. — *Paris Méd.*, juin 1934.

TABLE DES MATIÈRES

EXPOSÉ.....	11
HISTORIQUE GÉNÉRAL..	13
ETUDE CLINIQUE :	
— Les manifestations articulaires dans les traitements de la syphilis	31
— Les manifestations articulaires dans les traitements par les barbituriques.....	59
— Les manifestations articulaires dans la crysothé- rapie.....	72
— Les manifestations articulaires dans diverses médi- cations.	76
PREUVES EXPÉRIMENTALES. DÉDUCTIONS	83
PATHOGÉNIE :	
— Conception infectieuse des rhumatismes en général et du rhumatisme chimiothérapique en particu- lier	91
— Conception non infectieuse	94
CONCLUSIONS	101
BIBLIOGRAPHIE	105

1935. Saint-Amand (Cher) — Imprimerie CLERC (S. à R. L.)

